PCT ORGANIZACION MUNDIAL DE LA PROPIEDAD INTELECTUAL
Oficina Internacional

SOLICITUD INTERNACIONAL PUBLICADA EN VIRTUD DEL TRATADO DE COOPERACION EN MATERIA DE PATENTES (PCT)

(51) Clasificación Internacional de Patentes 6 :		(11) Número de publicación internacional:
C07D 333/22, 333/56, 333/58, 333/42, A61K 31/495	A1	WO 99/02516
		(43) Fecha de publicación internacional: 21 de Enero de 1999 (21.01.99)

(21) Solicitud internacional: PCT/ES98/00191

(22) Fecha de la presentación internacional: 1 de Julio de 1998 (01.07.98)

(30) Datos relativos a la prioridad:
P 9701517 8 de Julio de 1997 (08.07.97) ES

(71) Solicitante *(para todos los Estados designados salvo US)*: VITA-INVEST, S.A. [ES/ES]; Fontsanta, 12-14, E-08970 Sant Joan Despi (ES).

(72) Inventores; e

(75) Inventores/solicitantes *(sólo US)*: MONGE VEGA, Antonio [ES/ES]; Entrecaminos, B-3, E-31190 Cizur-Menor (ES). DEL RIO ZAMBRANA, Joaquin [ES/ES]; Juan Ramón Jiménez, 9, E-28036 Madrid (ES). LASHERAS ALDAZ, Berta [ES/ES]; Plaza de los Tilos, 6-12, E-Barañain (ES). PALOP CUBILLO, Juan Antonio [ES/ES]; Avenida Pio XII, 37, E-31008 Pamplona (ES). BOSCH ROVIRA, Anna [ES/ES]; Camí Vell de Santa Creu d'Olorde a Vallvidrera, 4, E-08017 Barcelona (ES). DEL CASTILLO NIETO, Juan Carlos [ES/ES]; Concepción Arenal, 17, E-08027 Barcelona (ES). ROCA ACIN, Juan [ES/ES]; Casa b Montjuic, 44, E-08970 Sant Joan Despi (ES).

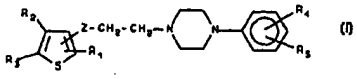
(74) Mandatarios: CURELL SUÑOL, Jorge etc.; Passeig de Gràcia, 65 bis, E-08008 Barcelona (ES).

(81) Estados designados: AL, AM, AT, AU, AZ, BA, BB, BG, BR, BY, CA, CH, CN, CU, CZ, DE, DK, EE, ES, FI, GB, GE, GH, GM, GW, HU, ID, IL, IS, JP, KE, KG, KP, KR, KZ, LC, LK, LR, LS, LT, LU, LV, MD, MG, MK, MN, MW, MX, NO, NZ, PL, PT, RO, RU, SD, SE, SG, SI, SK, SL, TJ, TM, TR, TT, UA, UG, US, UZ, VN, YU, ZW, Patente ARIPO (GH, GM, KE, LS, MW, SD, SZ, UG, ZW), Patente euroasiática (AM, AZ, BY, KG, KZ, MD, RU, TJ, TM), Patente europea (AT, BE, CH, CY, DE, DK, ES, FI, FR, GB, GR, IE, IT, LU, MC, NL, PT, SE), Patente OAPI (BF, BJ, CF, CG, CI, CM, GA, GN, ML, MR, NE, SN, TD, TG).

Publicada
Con informe de búsqueda internacional.

(54) Title: COMPOUNDS DERIVED FROM THOPHENE AND BENZOTHIOPHENE, AND RELATED UTILISATION AND COMPOSITION

(54) Título: COMPUESTOS DERIVADOS DE TIOFENO Y BENZOTIOFENO Y UTILIZACION Y COMPOSICION CORRESPONDIENTES



(I)

(57) Abstract

Compounds derived from thiophene and benzothiophene and related utilisation and composition; the compounds have the formula (I) where Z is –CO–, –CH(OR$_6$), –C(NOR$_7$)–; R$_1$ is H, alkyle C$_1$–C$_6$, halogen, or –O–R$_{12}$; R$_2$ and R$_3$ are H, alkyle, halogen, nitro or –O–R$_{12}$ or R$_2$ and R$_3$ are together –CR$_8$=CR$_9$–CR$_{10}$=CR$_{11}$; R$_4$ and R$_5$ are H, alkyle, halogen, haloalkyle, OR$_{12}$, nitro, –NR$_{13}$R$_{14}$; –CO$_2$R$_{12}$; –SO$_2$NR$_{13}$R$_{14}$; –SO$_2$R$_{12}$; –SR$_{12}$, cyano; –CONR$_{13}$R$_{14}$ or R$_4$ and R$_5$ form together a benzin ring; R$_6$ is H, alkyle, –CO$_2$R$_{12}$, –C(O)NR$_{13}$R$_{14}$ napthyle ou phenyle; R$_7$ is H or alkyle; R$_8$, R$_9$, R$_{10}$ and R$_{11}$ are H, alkyle, halogen, –OR$_{12}$, nitro, cyano, –NR$_{13}$R$_{14}$, –COR$_{12}$, –CO$_2$R$_{12}$, SO$_2$NR$_{13}$R$_{14}$, –SO$_2$R$_{12}$, –SR$_{12}$, –CONR$_{13}$R$_{14}$; R$_{12}$ is H, alkyle C$_1$–C$_6$, or phenyle; and R$_{13}$ and R$_{14}$ are H, alkyle or phenyle or R$_{13}$ and R$_{14}$ form a ring of 5 or 6 members. These compounds are efficient for the treatment of anxiety or depression.

(57) Resumen

Compuestos derivados de tiofeno y benzotiofeno y utilización y composición correspondientes; los compuestos son de fórmula (I) donde Z es –CO–, –CH(OR$_6$)–, –C(NOR$_7$)–; R$_1$ es: H, alquilo C$_1$–C$_6$, halógeno, o –O–R$_{12}$; R$_2$ y R$_3$ son H, alquilo, halógeno, nitro o –O–R$_{12}$ o bien R$_2$ y R$_3$ juntos son: –CR$_8$=CR$_9$–CR$_{10}$=CR$_{11}$–; R$_4$ y R$_5$ son H, alquilo, halógeno, haloalquilo, –OR$_{12}$, nitro, –NR$_{13}$R$_{14}$; –COR$_{12}$; –CO$_2$R$_{12}$; –SO$_2$NR$_{13}$R$_{14}$; –SO$_2$R$_{12}$; –SR$_{12}$, ciano; –CONR$_{13}$R$_{14}$ o bien R$_4$ y R$_5$ forman un anillo de benceno; R$_6$ es: H, alquilo, –CO$_2$R$_{12}$, –C(O)NR$_{13}$R$_{14}$ naftilo o fenilo; R$_7$ es: H o alquilo; R$_8$, R$_9$, R$_{10}$ y R$_{11}$ son H, alquilo, halógeno, –OR$_{12}$, nitro, ciano, –NR$_{13}$R$_{14}$, –COR$_{12}$, –CO$_2$R$_{12}$, –SO$_2$NR$_{13}$R$_{14}$, –SO$_2$R$_{12}$, –SR$_{12}$, –CONR$_{13}$R$_{14}$; R$_{12}$ es H, alquilo C$_1$–C$_6$, o fenilo; y R$_{13}$ y R$_{14}$ son H, alquilo o fenilo o bien R$_{13}$ y R$_{14}$ un anillo de 5 ó 6. Estos compuestos son eficaces para el tratamiento de la ansiedad o de la depresión.

AL

UNICAMENTE PARA INFORMACION

Códigos utilizados para identificar a los Estados parte en el PCT en las páginas de portada de los folletos en los cuales se publican las solicitudes internacionales en el marco del PCT.

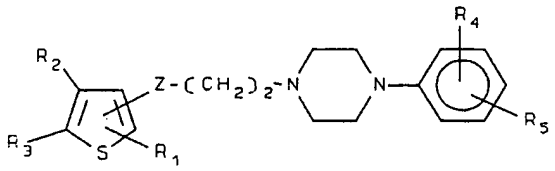
AL	Albania	**ES**	España	**LS**	Lesotho	**SI**	Eslovenia
AM	Armenia	**FI**	Finlandia	**LT**	Lituania	**SK**	Eslovaquia
AT	Austria	**FR**	Francia	**LU**	Luxemburgo	**SN**	Senegal
AU	Australia	**GA**	Gabón	**LV**	Letonia	**SZ**	Swazilandia
AZ	Azerbaiyán	**GB**	Reino Unido	**MC**	Mónaco	**TD**	Chad
BA	Bosnia y Herzegovina	**GE**	Georgia	**MD**	República de Moldova	**TG**	Togo
BB	Barbados	**GH**	Ghana	**MG**	Madagascar	**TJ**	Tayikistán
BE	Bélgica	**GN**	Guinea	**MK**	Ex República Yugoslava de Macedonia	**TM**	Turkmenistán
BF	Burkina Faso	**GR**	Grecia			**TR**	Turquía
BG	Bulgaria	**HU**	Hungría	**ML**	Malí	**TT**	Trinidad y Tabago
BJ	Benin	**IE**	Irlanda	**MN**	Mongolia	**UA**	Ucrania
BR	Brasil	**IL**	Israel	**MR**	Mauritania	**UG**	Uganda
BY	Belarús	**IS**	Islandia	**MW**	Malawi	**US**	Estados Unidos de América
CA	Canadá	**IT**	Italia	**MX**	México	**UZ**	Uzbekistán
CF	República Centroafricana	**JP**	Japón	**NE**	Níger	**VN**	Viet Nam
CG	Congo	**KE**	Kenya	**NL**	Países Bajos	**YU**	Yugoslavia
CH	Suiza	**KG**	Kirguistán	**NO**	Noruega	**ZW**	Zimbabwe
CI	Côte d'Ivoire	**KP**	República Popular Democrática de Corea	**NZ**	Nueva Zelandia		
CM	Camerún			**PL**	Polonia		
CN	China	**KR**	República de Corea	**PT**	Portugal		
CU	Cuba	**KZ**	Kazakstán	**RO**	Rumania		
CZ	República Checa	**LC**	Santa Lucía	**RU**	Federación de Rusia		
DE	Alemania	**LI**	Liechtenstein	**SD**	Sudán		
DK	Dinamarca	**LK**	Sri Lanka	**SE**	Suecia		
EE	Estonia	**LR**	Liberia	**SG**	Singapur		

COMPUESTOS DERIVADOS DE TIOFENO Y BENZOTIOFENO Y UTILIZACIÓN Y COMPOSICION CORRESPONDIENTES

DESCRIPCION

CAMPO DE LA INVENCIÓN

La presente invención se refiere a compuestos derivados de tiofeno y benzotiofeno, sus sales, isómeros ópticos y polimorfos, de fórmula general (I):



(I)

y también se refiere a sus correspondientes composiciones farmacéuticas y su utilización en la preparación de estas composiciones farmacéuticas destinadas al tratamiento de trastornos neurológicos y en particular al tratamiento de la ansiedad y/o la depresión, por su condición de agentes antidepresivos con actividad dual, antagonista 5-HT_{1A} e inhibitoria de la recaptación de serotonina.

ANTECEDENTES DE LA INVENCIÓN

Existen fármacos para el tratamiento de la depresión desde hace

más de 30 años. Tanto el primer inhibidor de la monoamino oxidasa (inhibidor de la MAO), iproniazida, como el primer antidepresivo tricíclico (ATC), imipramina, fueron introducidos en el mercado a finales de los años 50. Los antidepresivos de segunda generación suponen una considerable mejora con respecto a los antidepresivos tricíclicos tradicionales, o a los inhibidores irreversibles e inespecíficos de la MAO. A pesar de ello, aún presentan efectos secundarios, y lo que es más importante, el tiempo de latencia hasta la manifestación del efecto terapéutico sigue siendo demasiado largo para que el tratamiento se considere óptimo.

La última clase de antidepresivos introducida en el mercado es la de los inhibidores selectivos de la recaptación de serotonina, entre los que merecen destacarse: fluoxetina (Lilly ES 433720), paroxetina (Ferrosan, ES 422734) y sertralina (Pfizer, ES 496443). Esta clase de compuestos presenta un alto grado de diversidad estructural frente a otros tipos de inhibidores de la recaptación de serotonina, como pueden ser los antidepresivos tricíclicos. Estos compuestos, a pesar de su variedad estructural, presentan una elevada selectividad para el receptor de serotonina. De hecho su unión a receptores α y β adrenérgicos, dopaminérgicos, de histamina, y muscarínicos es poco significativa. Se postula que esto podría ser debido a una gran similitud estructural con el farmacóforo que es responsable de su especificidad y afinidad relativa hacia el correspondiente receptor de serotonina.

Entre los efectos adversos más frecuentes de los inhibidores de la recaptación de serotonina están los relacionados con alteraciones gastrointestinales. La mayoría de ellos causan también inhibición del metabolismo hepático de otros medicamentos con las correspondientes interacciones farmacodinámicas y presentan un inicio retardado de su acción antidepresiva.

Teniendo en cuenta estos antecedentes se plantea la necesidad de continuar la investigación con el fin de crear una tercera generación de antidepresivos. Los cuatro puntos que debe cumplir un antidepresivo para ser considerado como de tercera generación son:

1. Mayor rapidez en la acción.

2. Eficacia más amplia.
3. Menores efectos secundarios.
4. Más seguros en sobredosis.

De estos cuatro puntos, el primero de ellos es el que supone un mayor reto en la investigación en antidepresivos, pues es claro el perjuicio que supone para un paciente con depresión que el fármaco no comience a ejercer su efecto terapéutico hasta pasadas varias semanas del inicio del tratamiento.

La causa del retraso en la remisión de la enfermedad, tras un tratamiento con inhibidores de la recaptación de monoaminas, parece ser debida a un proceso de desensibilización de receptores 5-HT_{1A} presinápticos, lo que ocasiona que hasta que no se produce esta desensibilización, el tono serotoninérgico está disminuido.

De todo ello se desprende que un tratamiento antidepresivo que además de la inhibición de la recaptación de serotonina implicara un bloqueo de los autorreceptores somatodentríticos 5-HT_{1A}, aumentaría la eficacia antidepresiva, por permitir que la concentración de serotonina en las terminaciones serotoninérgicas se elevara desde el primer momento. En este sentido, se ha propuesto la administración simultánea de inhibidores de la recaptación de serotonina junto con antagonistas selectivos de los receptores 5-HT_{1A}, como pindolol (Artigas F. y col. Arch. Gen. Psychiatry 51, 248-251,1994); Blier P. y col., J. Clin. Pharmacol. 15, 217-222 1995), para facilitar la más rápida instauración de este efecto antidepresivo. Esta teoría ha llevado a los investigadores a hipotetizar que la adición de productos que bloqueen los autorreceptores de tipo 5-HT_{1A} pueden prevenir la instauración de este sistema de retroalimentación negativa y potenciar el efecto de los inhibidores de la recaptación de serotonina.

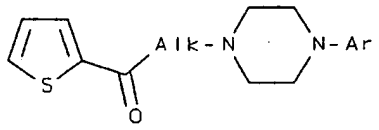
En una patente de Lilly (EP 687472) se reivindica la potenciación del efecto de los inhibidores de la recaptación de serotonina aumentando la disponibilidad de determinados neurotransmisores cerebrales (entre ellos la serotonina) mediante la combinación de los inhibidores de la recaptación de serotonina con antagonistas selectivos de los receptores 5-HT_{1A}. Entre los antagonistas 5-HT_{1A} de mayor interés indicados en dicha patente cabe señalar

el prenalol, WAY 100135, spiperona, pindolol, (S)-UH-301, penbutolol, propranolol, tetratolol, entre otros. A este grupo de productos se puede añadir también un inhibidor específico 5-HT_{1A} de elevada selectividad, el WAY-100635 (Fornal C.A. y col., Brit. J. Pharmacol: 112, (2), 92P, 1994; Fletcher A. y col., Brit. J. Pharmacol. 112, (2) 91P, 1994)

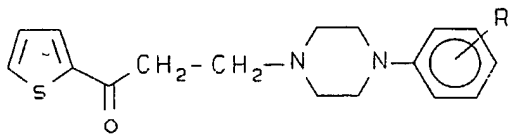
Así pues, teniendo en cuenta los anteriores antecedentes, el objeto de esta invención es la síntesis de compuestos que presenten esta actividad dual, es decir inhibidores de la recaptación de serotonina con actividad antagonista hacia el receptor 5-HT_{1A}.

En particular, y tal como ya se ha indicado, la presente invención se refiere a la síntesis y actividad farmacológica de nuevos compuestos derivados de tiofeno y benzotiofeno de fórmula general I.

En la bibliografía se han reivindicado algunos productos que guardan un cierto tipo de analogía a los aquí descritos. Así por ejemplo en la patente US 2979507 se reivindican productos de fórmula general:

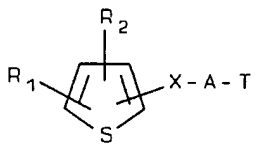


En concreto se describen los productos:



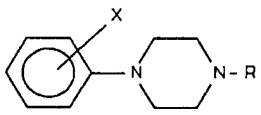
donde R puede ser entre otros, H ó 2-OCH_3

En la patente EP 596120 se reivindican productos de fórmula general:



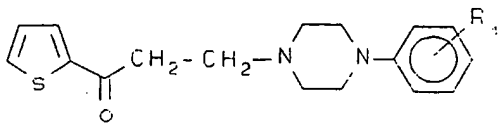
donde X es generalmente: -S-, ó -S(O)- pero puede ser, entre otros: -C(O)-; -CH(OR)- ; -C(N-OR)- ; -CH(NH_2)-; A puede ser un grupo alquileno y T es generalmente un anillo de 1,2-benzoisoxazol o 1,2-benzotiazol, pero puede ser cualquier otro anillo aromático. Sin embargo en dicha patente no se describe ninguno de los productos reivindicados en la presente invención y por otra parte, los productos de dicha patente se reivindican como antipsicóticos pero no como antidepresivos.

En la patente GB 1096341 se describen productos de fórmula general:



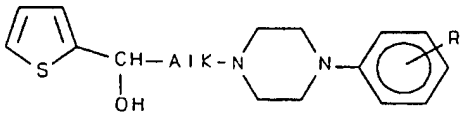
donde R puede ser: -CH_2-CH_2-C(O)-Ar y Ar puede ser entre otros un anillo de tiofeno.

En concreto en dicha patente se describen los productos:



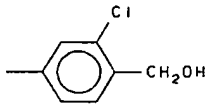
donde R_1 es 2-F ó 4-F ó 4-Cl (posibilidades no comprendidas en la presente invención). En cualquier caso para los productos reivindicados en la mencionada patente, GB 1096341, no se reivindica su acción terapéutica como antidepresivos.

En la patente US 3002976 se reivindican compuestos de fórmula general:



en los que R es H, metilo ó halógeno. Estos compuestos tampoco están comprendidos en la presente invención.

En la patente US 4515793 se reivindican productos en los que el anillo aromático de la posición 4 de la piperazina es siempre:



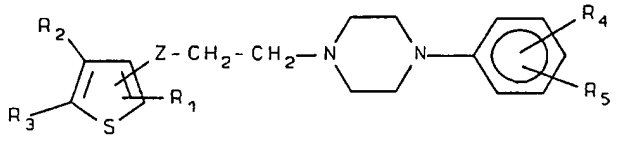
Este tipo de compuestos no son objeto de la presente invención.

En las patentes US 2985657, US 2958694, US 2973360 y US 2975182 se reivindican otros productos en los que el anillo aromático de la posición 4 del anillo de piperazina es un heterociclo (piridina, pirimidina, etc.). Este tipo de compuestos tampoco son objeto de la presente invención.

Finalmente en las patentes US 2997472, BE 589092 y GB1294720 se describen productos con cierta analogía con los desritos en la presente invención pero en los que la unión entre el grupo Z (referido a la presente invención) y el anillo de piperazina se hace a través de una cadena de alquenilo de al menos 3 átomos de carbono.

DESCRIPCIÓN DE LA INVENCIÓN

Como ya se ha indicado, el objeto de la presente invención son los nuevos derivados de tiofeno y benzotiofeno de fórmula general (I) así como las correspondientes composiciones y su utilización para la obtención de composiciones con actividad farmacológica.



(I)

donde:

Z es: -CO-, -CH(OR_6)-, -C(NOR_7)-;

R_1 es: H, alquilo C_1-C_6, halógeno, ó -O-R_{12};

R_2 y R_3, iguales o distintos, significan: H, alquilo C_1-C_6, halógeno, nitro o -O-R_6 o bien R_2 y R_3 juntos son: -CR_8=CR_9-CR_{10}=CR_{11}-;

R_4 y R_5 iguales o distintos, significan: H, alquilo C_1-C_6, halógeno, haloalquilo, -OR_{12}, nitro, -$NR_{13}R_{14}$, -COR_{12}, -CO_2R_{12}, -$SO_2NR_{13}R_{14}$, -SO_2R_{12}, -SR_{12}, ciano, -$CONR_{13}R_{14}$ o bien R_4 y R_5 juntos forman un anillo de benceno fusionado al anillo de fenilo; con las siguientes excepciones: [a] uno de ellos R_4 ó R_5 no puede ser: H, alquilo C_1-C_6, o halógeno cuando el otro (R_5 ó R_4) es H, y R_1, R_2 y R_3 significan hidrógeno, Z es -CO- y está unido a la posición 2 del anillo de tiofeno; y [b] R_4 ó R_5 no pueden ser ambos H o uno de ellos halógeno o alquilo C_1-C_6, cuando el otro es H y cuando Z es - CH(OH)- y está unido a la posición 2 del anillo de tiofeno;

R_6 es: H, alquilo C_1-C_6, -CO_2R_{12}, -C(O)$NR_{13}R_{14}$ naftilo ó fenilo opcio-

nalmente sustituido por uno o más sustituyentes elegidos entre: H, haloalquilo C_1-C_6, alquilo C_1-C_6, halógeno, alcoxi C_1-C_6, metilendioxi, nitro y ciano;

R_7 es: H o alquilo C_1-C_6;

R_8, R_9, R_{10} y R_{11} son independientes entre sí y significa H, alquilo C_1-C_6, halógeno, -OR_{12}, nitro, ciano, -$NR_{13}R_{14}$, -COR_{12}, -CO_2R_{12}, -$SO_2NR_{13}R_{14}$, -SO_2R_{12}, -SR_{12},-$CONR_{13}R_{14}$;

R_{12} es H, alquilo C_1-C_6, o fenilo; y

R_{13} y R_{14} son independientes entre sí y significan H, alquilo C_1-C_6, o fenilo o bien R_{13} y R_{14} junto con el N al que están unidos forman un anillo de 5 ó 6 eslabones en el que opcionalmente puede haber un N, O ó S.

La invención también comprende las sales, solvatos y sales de los solvatos fisiológicamente aceptables de los compuestos de fórmula (I) y que incluyen las sales de adición de ácido formados con ácidos inorgánicos y orgánicos, por ejemplo, clorhidratos, bromhidratos, sulfatos, nitratos, fosfatos, formiatos, mesilatos, citratos, benzoatos, fumaratos, maleatos, lactatos y succinatos entre otros. Cuando se forma una sal de un compuesto de fórmula (I) con un ácido dicarboxílico, tal como el ácido succínico, la sal puede contener entre uno y dos moles del compuesto de fórmula (I) por mol de ácido.

Las sales preferidas son los clorhidratos. Los solvatos preferidos son los hidratos.

Adicionalmente los compuestos de fórmula (I) también comprenden los isómeros geométricos CIS/TRANS (Z y E) cuando el grupo Z significa: -C(NOR_7)- y los isómeros ópticos (R y S) cuando Z significa: -CH(OR_6)- así como sus mezclas enantioméricas.

Dentro de la invención, son preferentes los compuestos representados por la fórmula (I), en la que:

Z es: -C(O)- , -CH(OH)-, -CH(OR_6)- ó -C(NOR_7) unido en posición 2 ó 3 del anillo de tiofeno

R_1 es H ó alquilo inferior.

R_2 y R_3 son independientes y significan H ó alquilo inferior o bien R_2 y R_3 juntos forman un anillo de benceno: -C(R_8)=C(R_9)-C(R_{10}) = C(R_{11})

R_4 es H ó halógeno

R_5 es H, hidroxi ó alcoxi inferior

R_6 es H o naftilo

R_7 es H

R_8, R_9, R_{10} y R_{11} son independientes entre sí y significan H, alquilo de bajo peso molecular, halógeno, -OR_{17}, nitro, $NR_{13}R_{14}$

R_{12},R_{13},R_{14} son independientes entre sí y significan H ó alquilo

Los compuestos objeto de la presente invención son útiles en el tratamiento de alteraciones relacionadas con la recaptación de serotonina y otras alteraciones relacionadas con la transmisión post o presináptica de serotonina y en particular en el tratamiento de la depresión.

Los tratamientos pueden ser preventivos o curativos y se realizan mediante la administración por cualquier vía de administración convencional de un compuesto de fórmula (I) o una sal o un solvato del mismo fisiológicamente aceptable.

Más particularmente la invención se refiere a los derivados de tiofeno y benzotiofeno de los siguientes nombres químicos:

1-(benzo[b]tiofen-3-il)-3-[4-(2-metoxifenil)piperazin-1-il]propan-1-ol

1-(2,5-dimetiltiofen-3-il)-3-[4-(2-metoxifenil)piperazin-1-il]propan-1-ona

1-(benzo[b]tiofen-3-il)-3-[4-(2-metoxifenil)piperazin-1-il]propan-1-ona

oxima de la 1-(benzo[b]tiofen-3-il)-3-[4-(2-metoxifenil)piperazin-1-il]propan-1-ona

3-[4-(2-metoxifenil)piperazin-1-il]-1-(tiofen-3-il)-1-(1-naftiloxi)propano

1-(benzo[b]tiofen-3-il)-3-[4-(2-hidroxifenil)piperazin-1-il]propan-1-ol

1-(2,5-dimetiltiofen-3-il)-3-[4-(2-metoxifenil)piperazin-1-il]propan-1-ol

1-(3,5-dimetilbenzo[b]tiofen-2-il)-3-[4-(2-metoxifenil)piperazin-1-il]propan-1-ol

oxima de la 1-(3-metil-tiofen-2-il)-3-[4-(2-metoxifenil)piperazin-1-il]propan-1-ona

1-(3,5-dimetilbenzo[b]tiofen-2-il)-3-[4-(2-metoxifenil)piperazin-1-il]propan-1-ona

1-(3-metilbenzo[b]tiofen-2-il)-3-[4-(2-hidroxifenil)piperazin-1-il]propan-1-ol

De acuerdo con ésto, la invención también proporciona una composición farmacéutica aceptable para su uso en medicina, que comprende: (a) una cantidad farmacéuticamente efectiva de un compuesto de fórmula (I) y/o una sal o solvato del mismo y (b) un excipiente farmacéuticamente aceptable para la administración oral, sublingual, parenteral, retard o intranasal o en forma adecuada para la administración por inhalación o insuflación.

También se refiere la invención, al uso de un derivado de tiofeno o benzotiofeno de fórmula (I) para la preparación de un medicamento de aplicación terapéutica como antidepresivo.

Las composiciones farmacéuticas para la administración oral pueden

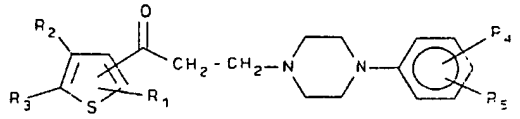
ser sólidas, como por ejemplo comprimidos o cápsulas preparados por los medios convencionales con excipientes farmacéuticamente aceptables, o líquidos como por ejemplo soluciones acuosas u oleosas, jarabes, elixires, emulsiones o suspensiones preparados por los medios convencionales con aditivos farmacéuticamente aceptables.

Los compuestos de fórmula (I) y sus sales y solvatos fisiológicamente aceptables se pueden preparar por adaptación de los métodos generales indicados a continuación.

DESCRIPCIÓN DE LOS PROCEDIMIENTOS DE SÍNTESIS

Obtención de las cetonas de fórmula (Ia)

Los derivados cetónicos de fórmula (Ia) (Z es C=O)

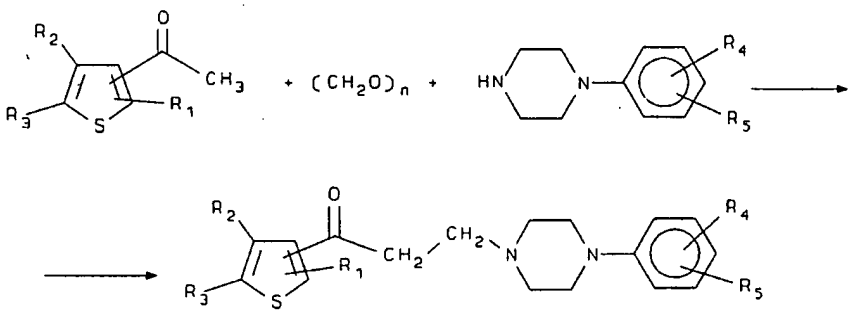


(Ia)

se obtienen por:

Método A

Reacción de Mannich del correspondiente aciltiofeno o acilbenzo[b]tiofeno con la piperazina adecuada, según la siguiente reacción:

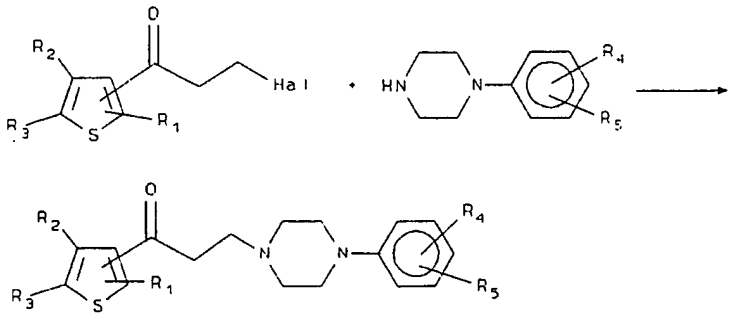


(Ia)

donde R_1, R_2, R_3, R_4 y R_5 tienen los significados anteriormente mencionados.

Método B

Un procedimiento alternativo para la obtención de las cetonas de fórmula (Ia) consiste en hacer reaccionar la correspondiente 1-aril-3-halo-1-propanona con la piperazina adecuada, según la siguiente reacción:

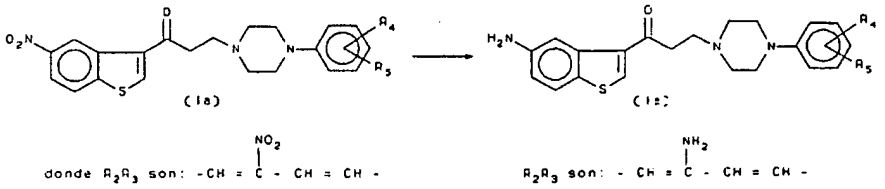


(Ia)

siendo Hal: halógeno

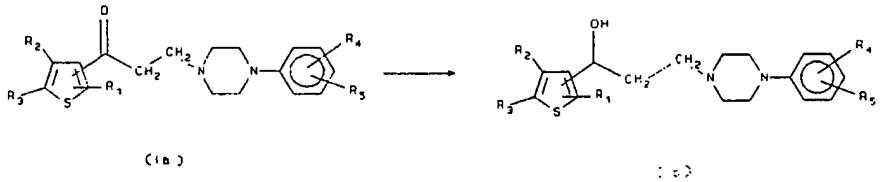
Método C

Un tercer procedimiento para la obtención de las cetonas de fórmula (Ia) consiste en la transformación, mediante los métodos descritos en la literatura, de un sustituyente en un compuesto de fórmula (Ia) en otro sustituyente distinto, obteniéndose así otro compuesto diferente que responde estructuralmente al mismo tipo de fórmula (Ia). Un ejemplo de tal tipo de transformaciones consiste en la reducción de un grupo NO_2 aromático, por los métodos descritos en la literatura, a un grupo amino.



Obtención de los alcoholes de fórmula (Ib)

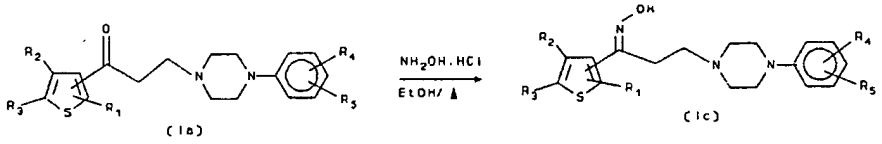
Los derivados alcoholes de fórmula (Ib) (Z es CHOH) se obtienen por reducción de las cetonas (Ia) por los procedimientos habituales descritos en la bibliografía, de acuerdo con la siguiente reacción:



Un procedimiento preferido de reducción consiste en la utilización de borohidruro sódico como agente reductor en un medio de alcohol metílico o etílico y a una temperatura comprendida entre -20°C y la de reflujo del correspondiente alcohol, preferentemente la reducción se realiza a 0°C.

Obtención de las oximas (Ic)

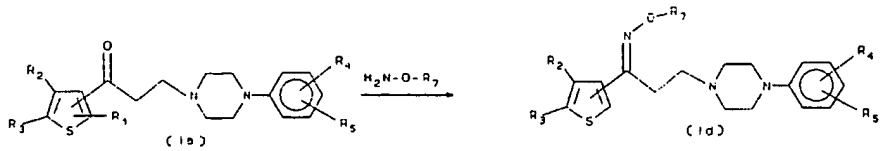
Las oximas (Ic) (Z es C=N-OH) se obtienen a partir de las cetonas (Ia) por los métodos convencionales descritos en la literatura, siendo un procedimiento preferido el tratamiento de las cetonas (Ia) con hidrocloruro de hidroxilamina en EtOH a reflujo:



donde R_1 a R_5 tienen los significados anteriormente indicados.

Obtención de los O-alquil oximas (Id)

Las oximas O-alquiladas (Id) (Z es C=N-OR_7) se obtienen por reacción de las cetonas (Ia) con las correspondientes O-alquilhidroxilaminas mediante los procedimientos generales descritos en la literatura, de acuerdo con la siguiente reacción:



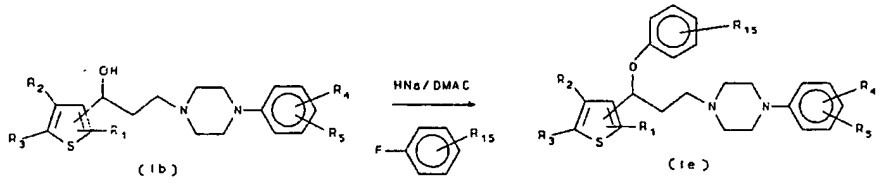
Obtención de O-arileteres (Ie)

Los derivados de arileter de fórmula (Ie) donde Z es -CH(OR_6)- siendo R_6 un anillo aromático de naftilo o fenilo opcionalmente sustituido, se obtienen por los métodos siguientes:

Método A

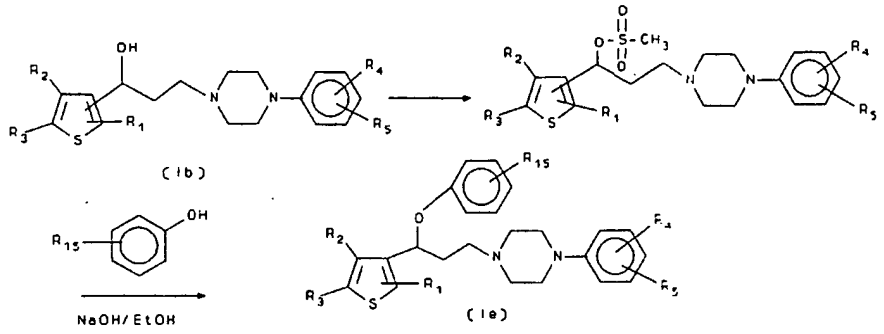
A partir de los alcoholes de fórmula (Ib) mediante la formación preferente de su sal sódica y reacción con el correspondiente arilo halogenado, siendo el halógeno desplazado en la reacción, de preferencia, un átomo de flúor.

La reacción se realiza preferentemente en un disolvente tal como dimetilformamida, dimetilacetamida o cualquier otro disolvente adecuado de punto de ebullición elevado:



Método B

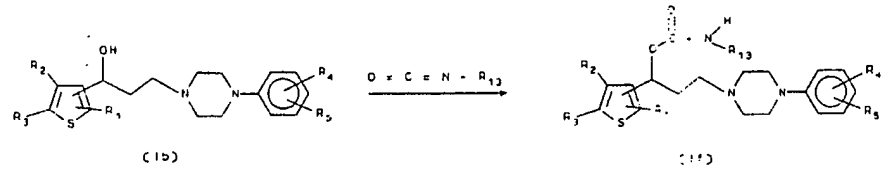
La obtención de los derivados (Ie) también se puede realizar mediante la transformación de los alcoholes de fórmula general (Ia) en derivados con buen grupo saliente, tal como por ejemplo un grupo mesilo, y reacción de estos productos intermedios con el correspondiente derivado fenólico preferentemente en presencia de una base tal como hidróxido sódico o potásico en un medio alcohólico



donde R_1 a R_5 tienen el significado que se ha descrito anteriormente y donde R_{15} significa H, halógeno, alquilo C_1-C_6, haloalquilo, alcoxi, alquilendioxi, nitro, ciano o bien un anillo de fenilo fusionado entre cualesquiera 2 posiciones.

Obtención de los carbamatos (If)

Los derivados carbamato de fórmula (If) donde Z es $-CH(OR_6)-$ siendo R_6 un grupo $-C(O)NR_{13}R_{14}$ se obtienen a partir de los alcoholes (Ib) haciéndoles reaccionar con el correspondiente isocianato.



donde R_1 a R_5 y R_{13} se definen tal y como se ha indicado anteriormente.

La invención se ilustra con los siguientes ejemplos a título explicativo pero no limitativo:

PARTE EXPERIMENTAL

PROCEDIMIENTOS DE SINTESIS DE PRODUCTOS DE FORMULA (Ia)

Procedimiento A

Ejemplo 1:

Dihidrocloruro de 1-(5-metilbenzo[b]tiofen-3-il)-3-[4-(2-metoxifenil)piperazin-1-il]propan-1-ona (VN-8312)

1.- 3-acetil-5-metilbenzo[b]tiofeno

Se agita 1 g de 5-metilbenzo[b]tiofeno ($6,75 \times 10^{-3}$ moles) a 55 °C junto con 0,8 ml de Ac_2O ($8,10 \times 10^{-3}$ moles). Se añaden 0,83 ml de BF_3 Et_2O y se mantiene la agitación durante 8 horas. Se elimina el disolvente en el rotavapor y se extrae el residuo con AcOEt y H_2O. Se decanta y se lava con $NaHCO_3$ y H_2O. Se seca con Na_2SO_4, se elimina el disolvente y se purifica en sucesivas columnas de AcOEt/hexano (1:1) y tolueno respectivamente. Se obtiene un producto mezcla de los isómeros de sustitución en las posiciones 2 y 3 del anillo de benzo [b]tiofeno en una proporción aproximada 20/80 (determinada por las relaciones de la áreas de las señales en RMN), que se pasa a la siguiente reacción. Rendimiento: 50%.

Las características espectroscópicas de la mezcla son:

IR(cm^{-1}): 1668 (mf, C=O).

RMN-^{1}H ($CDCl_3$200 MHz) δ (ppm): 2,47 (s, 3H, Ar-CH_3 (isómero 2)); 2,50 (s, 3H, Ar-CH_3(isómero 3)); 2,63 (s, 3H, CO-CH_3 (isómero 2 + isómero 3)); 7,22-7,27 (m, 1H, H_6) (isómero 2 + isómero 3)); 7,66 (s, 1H, H_3 (isómero 2)); 7,70-7,76 (m, 1H, H_7 (isómero 2 + isómero 3)); 7,85 (s, 1H, H_4 (isómero 2)); 8,24 (s, 1H, H_2(isómero 3)); 8,58 (s, 1H, H_4 (isómero 3)).

EM-DIP (70 ev) m/z (% Abundancia): 190(M^+)

2.- Dihidrocloruro de 1-(5-metilbenzo[b]tiofen-3-il)-3-[4-(2-metoxifenil)piperazin-1-il]propan-1-ona.

Se disuelven 650 mg de 3-acetil-5-metilbenzo[b]tiofeno (3,42 x 10^{-3} moles) y 860 mg de hidrocloruro de 2-metoxifenilpiperazina (3,76 x 10^{-3} moles) en 15 ml de EtOH y HCl hasta lograr un pH = 2-3. Cuando la mezcla está a reflujo se añaden 310 mg de paraformaldehído ($10x10^{-3}$ moles). Tras 24 horas de agitación a reflujo se vierte la reacción sobre hielo y se extrae con AcOEt. Se lava con H_2O y se seca con Na_2SO_4, eliminándose el disolvente a sequedad. Se purifica por columna de sílica usando AcOEt/hexano (1:1) como fase móvil. El aceite obtenido se disuelve en éter etílico (20 ml) y EtOH (4 ml) y precipita como hidrocloruro al añadir HCl(c). Rendimiento: 10%.

P.f. = 189-190°C.

IR(cm^{-1}): 1666 (mf, C=O); 1240 (mf, Ar-O).

RMN-^{1}H (DMSO-$d_6$200 MHz) δ (ppm): 2,46 (s, 3H, Ar-CH_3); 3,04-3,76 (m, 12H, -CH_2-);3,80 (s, 3H, -O-CH_3); 6,88-7,07 (m, 4H, benceno); 7,31 (dd, 1H, H_6); 7,98 (d, 1H, H_7); 8,44 (s, 1H, H_2); 9,08 (s, 1H, H_4).

EM-DIP (70 eV) m/z (% Abundancia): 394 (M^+, 81); 205 (55); 175 (100).

Ejemplo 2:

Hidrocloruro de 1-(benzo[b]tiofen-3-il)-3-[4-(4-flúor-2-metoxifenil)piperazin-1-il]propan-1-ona (VN-221F)

1.- Hidrocloruro de 2-metoxi-4-fluoroanilina

Se disuelven 3,70 g de 3-metoxi-4-nitrofluorobenceno (21,6 x 10^{-3} moles) en 40 ml de MeOH. Se le añaden 0,6 g de Ni-Raney y 4 ml de hidrato de hidrazina gota a gota dejándolo reaccionar a 50-55°C durante 2 horas. Se filtra sobre celite y se elimina el disolvente. El residuo se disuelve en 200 ml de éter etílico y se le añaden 2-3 ml de HCl(c) en 40 ml de EtOH, obteniéndose así el producto, que se recoge por filtración. Rendimiento: 65%.

P.f.: 167-168°C

IR(cm^{-1}): 3380 (m,NH_2);1245 (mf, Ar-O-).

RMN-^{1}H ($CDCl_3$ 200 MHz) δ (ppm): 3,83 (s, 3H, OCH_3); 6,98-7,24 (m, 3H, benceno); aprox. 7,00 (s.a.; 2H, NH_2)

EM-DIP (70 ev) m/z (% Abundancia): 141 (M^+,6,8)

2.- 1-(4-fluoro-2-metoxifenil)piperazina

De una disolución de 1,14 g de p-TosOH ($6,03 \times 10^{-3}$ moles) en 200 ml de clorobenceno se destilan 9 ml de clorobenceno y H_2O. La disolución se enfría hasta 20°C y se añaden entonces 1,19 g de clorhidrato de 4-flúor-2-metoxianilina ($6,7 \times 10^{-3}$ moles) y 1,31 g de clorhidrato de bis (2-cloroetil)amina ($7,36 \times 10^{-3}$ moles). La reacción se mantiene a reflujo durante 72 horas después de las cuales se elimina el disolvente y el residuo se extrae con 5 ml de NaOH 2N y 30 ml de tolueno. Se lava con H_2O la fase orgánica, se seca con Na_2SO_4 y se elimina el tolueno. El producto se purifica por columna de sílica usando diclorometano/MeOH (9:1) como fase móvil. Se obtiene un aceite. Rendimiento: 25%.

IR(cm^{-1}): 3380 (m, NH_2); 1245 (mf, Ar-O-).

RMN-^{1}H ($CDCl_3$ 200 MHz) δ (ppm): 3,13 (s, 8H, CH_2); 4,00 (s, 1H, NH); 3,84 (s, 3H, OCH_3), 6,63-6,81 (m, 3H, benceno).

EM-DIP (70 ev)m/z (% Abundancia): 210 (M^+, 44); 168 (100).

3.- Hidrocloruro de 1-(benzo[b]tiofen-3-il)-3-[4-(4-fluoro-2-metoxifenil)piperazin-1-il]propan-1-ona.

Se calienta a reflujo una mezcla de 220 mg de 3-acetilbenzo[b]tiofeno ($1,25 \times 10^{-3}$ moles) y 263 mg de 1-(4-flúor-2-metoxifenil)piperazina ($1,25 \times 10^{-3}$ moles) en 5 ml de EtOH con HCl(c) suficiente como para que el pH sea igual a 2-3. Se añade entonces 110 mg de paraformaldehído y se

mantiene el reflujo durante 8 horas. Tras este tiempo la reacción se deja enfriar y se vierte sobre hielo y H_2O. Precipita así el clorhidrato del producto, que se recoge por filtración. Las aguas de filtrado se basifican con NaOH 2N y se extraen con AcOEt. La fase orgánica se lava con H_2O y con solución saturada de ClNa, se seca con Na_2SO_4 y se elimina el disolvente. Mediante una columna de sílica con AcOEt/hexano (1:1) como fase móvil se obtiene otra fracción de producto. Rendimiento: 30%.

P.f.: 199-201°C.

IR(cm^{-1}): 1671 (f, C=O);

RMN-^{1}H ($CDCl_3$ 200 MHz) δ(ppm): 2,73 (t, 4H, $(CH_2)_2$-N); 2,95 (t, 2H, CO-CH_2-CH_2); 3,09 (t, 4H, $(CH_2)_2$-Ar); 3,25 (t, 2H, CO-CH_2)3,83 (s,3H, O-CH_3); 6,60-6,75 (m,3H, benceno); 7,37-7,52 (m, 2H, H_5, H_6); 7,85 (d, 1H, H_7); 8,32 (s, 1H, H_2); 8,76 (d, 1H, H_4).

EM-DIP (70 eV) m/z (% Abundancia): 398 (M^+; 40); 223 (69); 161 (100)

Ejemplo 3.-

Hidrocloruro de 1-(2,5-dimetiltiofen-3-il)-3-[4-(naftil)piperazin-1-il]propan-1-ona (VN-251N)

1.- Hidrocloruro de 1-(naft-1-il)piperazina

Se somete a reflujo durante 24 horas una mezcla de 3 g de 1-naftilamina (20,95 x 10^{-3} moles) junto con 3,68 g de clorhidrato de bis (2-cloroetil)amina (20,95 x 10^{-3} moles) y 2,90 g de Na_2CO_3 (27,36 x 10^3 moles) 47 ml de clorobenceno. El pH del medio se controla con el objeto de que se mantenga básico; para ello se adiciciona Na_2CO_3 cuando sea necesario. Transcurrido este tiempo la reacción se diluye con H_2O y se separan las dos fases. La fase acuosa se extrae con AcOEt por dos veces con 100 ml. Las fases orgánicas combinadas se lavan con H_2O, se secan con Na_2SO_4 y se elimina el disolvente. El producto se purifica en columna de sílica usando diclorometa-

no/MeOH (9:1) como fase móvil. Se disuelve el producto en acetona y se añade HCl(c) para precipitar el hidrocloruro. Rendimiento: 35%.

P.f.: 285°C.

IR(cm^{-1}): 3375 (m, NH).

RMN-^{1}H (DMSO $d_6$200 MHz) δ (ppm): 3,25 (s, 4H,$(CH_2)_2$-NH); 3,39 (s, 4H,$(CH_2)_2$-N-Ar); 7,19 (dd, 1H, H_6); 7,44-7,58 (m, 3H, H_5, H_7, H_8);7,68 (d, 1H, H_4); 7,94 (dd, 1H, H_3); 8,18 (dd, 1H, H_2; 9,63 (s.a.1H, NH).

EM-DIP(70 eV)m/z (%Abundancia): 210 (M^+;54,3),170 (100)

2.- Hidrocloruro de 1-(2,5-dimetiltiofen-3-il)-3-[4-(naftil)piperazin-1-il]propan-1-ona

Se calienta a reflujo una mezcla de 1,1 g de 3-acetil-2,5-dimetiltiofeno ($7,13 \times 10^{-3}$ moles) y 1,50 g de hidrocloruro de 1-naftilpiperazina ($6,04 \times 10^{-3}$ moles) en 40 ml de EtOH con HCl(c) suficiente como para que el pH sea igual a 1-2. Se les añaden entonces 0,45 g de paraformaldehído y se mantiene el reflujo hasta que no se aprecia, por CCF (cromatografía de capa fina), evolución en la reacción. Tras este tiempo la reacción se deja enfriar y se vierte sobre hielo y H_2O. Se extrae la fase acuosa con AcOEt, se lava con H_2O, se seca con Na_2SO_4 y se elimina el disolvente a sequedad. Se purifica por formación del hidrocloruro y recristalización de éste en isopropanol. Rendimiento: 29%.

P.f.: 250-252°C.

IR(cm^{-1}): 1672 (f, C=O)

RMN-^{1}H (DMSOd_6 200 MHz) δ (ppm): 2,34 (s, 3H, CH_3-C_5); 2,62 (s, 3H, CH_3-C_2); 2,23-2,38 (m, 6H, $(CH_2)_3$-N); 2,54-2,63 (m, 6H, CO-CH_3, $(CH_2)_2$-N-Ar); 7,08-7,23 (m, H_2 , H_3); 7,29 (s, 1H, tiofeno); 7,32-7,46 (m, 2H, H_6 , H_7); 7,57 (d, 1H, H_4); 7,79 (dd, 1H, H_5); 7,98 (dd, 1H, H_8).

EM-DIP (70 eV) m/z (% Abundancia): 378 (M^+; 59); 225 (100); 139 (98).

Siguiendo el procedimiento descrito en los ejemplos 1 a 3 se han obtenido los siguientes compuestos:

Ejemplo 4:

Hidrocloruro de 1-(benzo[b]tiofen-3-il)-3-[4-(-2 metoxifenil)piperazin-1-il]propan-1-ona.(VN-2212)

P.f.: 214-215°C.

IR(cm^{-1}): 1670 (f, C=O); 1243 (mf, Ar-O)

RMN-^{1}H ($CDCl_3$ 200 MHz) δ (ppm): 2,04-2,16 (m, 2H, CO-CH_2); 2,65-2,83 (m, 6H, $(CH_2)_3$-N); 2,97 (t, 4H, $(CH_2)_2$-N-Ar); 5,36 (dd, 1H, CHOH); 6,70 (s.a.1H, OH); 6,95-7,00 (s.a., 4H, benceno); 7,37-7,59 (m, 2H, H_5,H6); 8,11 (d, 1H, H_4); 8,61 (d, 1H, H_7); 9,14 (s, 1H, H_2).

EM-DIP (70 eV) m/z (% Abundancia): 398(M^+; 40); 223(69); 161(100)

Ejemplo 5:

Hidrocloruro de 1-(benzo[b]tiofen-3-il)-3-[4-(2-hidroxifenil)piperazin-1-il]propan-1-ona.(VN-221H)

P.f.: 292-294°C

IR(cm^{-1}): 3235 (m, OH); 1659 (f, C=O); 1255 (m, Ar-O)

RMN-^{1}H (DMSO-d_6 200 MHz) δ (ppm): 3,06 (t, 2H, CO-CH_2-CH_2); 3,26-3,76 (m, 8H, $(CH_2)_4$-N); 3,77 (t, 2H, CH_2-CO); 6,74-6,93 (m, 4H, benceno); 7,45-7,59 (m, 2H, H_5,H_6); 8,13 (dd, 1H, H_7); 8,61 (dd, 1H, H_4); 9,12 (s, 1H, H_2); 9,38 (s, 1H, OH).

EM-DIP(70 eV)m/z (% Abundancia): 398(M^+; 40); 223(69); 161(100)

Ejemplo 6:

Hidrocloruro de 3-[4-(2-clorofenil)piperazin-1-il]-1-(tiofen-3-il)propan-1-ona.(VN-2110)

P.f.: 174-176°C

IR(cm^{-1}): 1676 (f, C=O).

RMN-^{1}H ($DMSOd_6$ 200 MHz) δ (ppm): 3,20-3,63 (m, 12H, CH_2); 7,07-7,48 (m, 4H, benceno); 7,55 (dd, 1H, H_5); 7,69 (d, 1H, H_4); 8,61 (d, 1H, H_2).

EM-DIP(70 eV)m/z (% Abundancia): 334(M^+; 12); 209(60); 111(100).

Ejemplo 7:

Hidrocloruro de 3-[4-(2-metoxifenil)piperazin-1-il]-1-tiofen-3-il)propan-1-ona.(VN-2112)

P.f.: 145-149°C

IR(CM^{-1}): 1672 (f, C=O); 1242 (mf, Ar-O).

RMN-^{1}H($DMSOd_6$ 200 MHz) δ (ppm): 3,17-3,64 (m, 12H, CH_2); 6,93-7,02 (m, 4H, benceno); 7,55 (dd, 1H, H_5); 7,69 (d, 1H, H_4); 8,61 (d, 1H, H_2).

EM-DIP(70 eV)m/z (% Abundancia):330(M^+; 70); 205(81); 111(100).

Ejemplo 8:

Oxalato de 3-[4-(3-trifluorofenil)piperazin-1-il]-1-(tiofen-3-il)-propan-1-ona (VN-2113)

P.f.: 110°C.

IR (cm^{-1}): 1645 (f, C=O).

RMN-^{1}H (DMSOd_6 200 MHz) δ (ppm): 2,85 (s, 4H, $(CH_2)_2$N-Ar); 3,30 (s, 6H, $(CH_2)_3$N); 3,64 (s, 2H, CH_2-CO); 7,06-7,41 (m, 4H, benceno); 7,48 (dd; 1H, H_5); 7,67 (d, 1H, H_4); 8,35 (d, 1H, H_2)

EM-DIP (70 ev) m/z (% Abundancia): 380(M^+; 29); 229(46); 111(100)

Ejemplo 9:

Hidrocloruro de 3-[4-(4-clorofenil)piperazin-1-il]-1-(tiofen-3-il)propan-1-ona (VN-2115)

P.f.: 148-149°C.

IR (cm^{-1}): 1679 (f, C=O).

RMN-^{1}H (DMSOd_6 200 MHz) δ (ppm): 3,12-3,17 (m, 4H, $(CH_2)_2$-N), 3,46-3,49 (m, 2H, CO-CH_2-CH_2-N); 3,60(s, 4H, $(CH_2)_2$-N-Ar); 3,82-3,87 (m, 2H, CH_2-CO); 7,03 (d, 2H, $H_{2'}$,$H_{6'}$); 7,29 (d, 2H $H_{3'}$,$H_{5'}$); 7,55 (dd; 1H, H_4); 7,68 (dd, 1H, H_5); 8,60 (dd, 1H, H_2).

EM-DIP (70 ev) m/z (% Abundancia): 334(M^+; 6,1); 209(74); 111(100)

Ejemplo 10:

Hidrocloruro de 1-(2,5-dimetiltiofen-3-il)-3-[4-(2-hidroxifenil)piperazin-1-il]propan-1-ona (VN-251H)

P.f.: 202-203°C.

IR (cm^{-1}): 3234 (m, OH); 1665 (f, C=O).

RMN-^{1}H (DMSOd_6 200 MHz) δ (ppm): 2,40 (s, 3H, CH_3-C_5); 2,62 (s, 3H, CH_3-C_2); 3,00-3,60 (m, 12H, CH_2); 6,71-6,90 (m, 4H, benceno); 7,28 (s, 1H, H_4); 9,37 (s, 1H, OH)

EM-DIP (70 ev) m/z (% Abundancia): 344(M^+; 41); 191(57); 125(100).

Ejemplo 11:

Hidrocloruro de 1-(2,5-dimetiltiofen-3-il)-3-[4-(2-metoxifenil)piperazin-1-il]propan-1-ona (VN-2512)

P.f.:185°C.

IR (cm^{-1}): 1665 (f., C=O); 1246 (mf., Ar-O).

RMN-^{1}H ($DMSOd_6$ 200 MHz) δ (ppm): 2,40 (s, 3H, CH_3-C_5); 2,62 (s, 3H, CH_3-C_2); 3,08-3,55 (m, 12H, CH_2); 3,80 (s,3H, OCH_3); 6,93-6,99 (m, 4H, benceno); 7,28 (s, 1H, H_4)

EM-DIP (70 ev) m/z (% Abundancia): 358(M^+ 100); 205(96).

Ejemplo 12:

Dihidrocloruro de 1-(2,5-dimetiltiofen-3-il)-3-[4-(4-fluor-2-metoxifenil)piperazin-1-il]propan-1-ona (VN-251F)

P.f.: 175°C

IR (cm^{-1}): 1664 (f, C=O); 1229 (f, Ar-O).

RMN-^{1}H ($DMSOd_6$ 200 MHz) δ (ppm): 2,40 (s, 3H, CH_3-C_5); 2,62 (s, 3H, CH_3-C_2); 3,00-3,53 (m, 12H, CH_2); 3,79 (s, 3H, OCH_3);6,78-7,00 (m, 3H, benceno); 7,28 (s, 1H, H_4).

EM-DIP (70 ev) m/z (% Abundancia): 376(M^+; 44); 223(88); 139(100).

Ejemplo 13:

Hidrocloruro de 1-(5-metiltiofen-2-il)-3-[4-(2-metoxifenil)piperazin-1-il]propan-1-ona (VN-2312)

P.f.: 167-168°C.

IR (cm^{-1}): 1655 (f. C=O); 1243 (mf., Ar-O).

RMN-^{1}H (DMSOd_6 200 MHz) δ (ppm): 2,53 (s, 3H, CH_3); 3,19-3,62 (m, 12H, CH_2); 3,80 (s,3H, OCH_3); 6,93-6,99 (m, 5H, benceno, H_4); 7,91 (d, 1H, H_3)

EM-DIP (70 ev) m/z (% Abundancia): 344(M^+ 52); 205(53); 125(100).

Ejemplo 14:

Hidrocloruro de 3-[4-(2-metoxifenil)piperazin-1-il]-1-(5-nitrotiofen-1-il)propan-1-ona (VN-2412)

P.f.: 178°C

IR (cm^{-1}): 1655 (f. C=O); 1243 (mf., Ar-O).

RMN-^{1}H (DMSOd_6 200 MHz) δ (ppm): 3,01-3,35 (m, 6H $(CH_2)_3$-N); 3,48-3,64 (m, 4H, $(CH_2)_2$-N-Ar); 3,73-3,79 (t, 2H, CH_2-CO); 3,79 (s, 3H, OCH_3); 6,93-6,99 (m, 4H, benceno); 8,11 (d, 1H, H_3); 8,26 (d, 1H, H_4):

EM-DIP (70 ev) m/z (% Abundancia): 375(M^+ 0,5); 150(100)

Ejemplo 15:

Hidrocloruro de 3-[4-(1-naftil)piperazin-1-il]-1-(3-tiofenil)propan-1-ona (VN-211N)

P.f.: 258-260°C

IR (cm^{-1}): 1673 (f, C=O);

RMN-^{1}H (DMSOd_6 200 MHz) δ (ppm): 3,29-3,70 (m, 12H, CH_2), 7,17 (d, 1H $H_{2'}$); 7,42-7,58 (m, 5H, $H_{3'}+H_{4'}+H_{5'}+H_{6'}+H_{7'}$); 7,67 (d, 1H, $H_{8'}$); 7,92 (dd, 1H, H_5); 8,13 (d, 1H, H_4); 8,64 (d, 1H, H_2)

EM-DIP (70 ev) m/z (% Abundancia): 350(M^+; 47); 212(47); 111(100)

Ejemplo 16:
Hidrocloruro de 1-(3,5-dimetilbenzo[b]tiofen-2-il)-3-[4-(2-metoxifenil)piperazin-1-il]propan-1-ona (VN-7112)

P.f.= 86-87°C.

IR (KBr) (cm^{-1}): 1671 (f, C=O).

^{1}H-RMN (DMSO-d_6, 200 MHz) δ: 2.42 (s, 3H, CH_3, C_5); 2.67 (s, 3H, CH_3,C_3); 2.97-3.21 (m, 8H, $(CH_2)_3$-N+CH_2CO); 3.34-3.62 (m, 4H, $(CH_2)_2$-N-Ar); 6.81-7.02 (m, 4H, benceno); 7.36 (d, 1H, H_6); 7.75 (s, 1H, H_4); 7.85 (d, 1H, H_7).

EM-DIP (70eV) m/z (% Abundancia): 408(M^+,1); 190(7); 189(42); 216(79).

Ejemplo 17: Hidrocloruro de 1-(3-metilbenzo[b]tiofen-2-il)-3-[4-(2-metoxifenil)piperazin-1-il]propan-1-ona.(VN-7012)

P.f.=190-193°C.

IR (KBr) (cm^{-1}): 1723 (f, C=O).

^{1}H-RMN (DMSO-d_6, 200 MHz) δ: 2.63 (s, 3H, CH_3,C_3); 2.77-3.11 (m,8H, $(CH_2)_3$-N+CH_2CO); 3.35-3.52 (s.a., 4H, $(CH_2)_2$-N-Ar); 3.79 (s, 3H, CH_3O); 6.78-7.10 (m, 4H, benceno); 7.50-7.58 (m, 2H, H_6+H_5); 8.05 (d, 2H, H_4+H_7)

EM-DIP (70eV) m/z (% Abundancia): 394(M^+,1); 175(28); 150(100).

Ejemplo 18: Hidrocloruro de 1-(3-metilbenzo[b]tiofen-2-il)-3-[4-(2-hidroxifenil) piperazin-1-il]propan-1-ona.(VN-701H)

P.f.: 207-210°C.

IR (KBr) (cm^{-1}): 3406 (m, C-OH); 1775 (f, C=O).

RMN-^{1}H (DMSO-d_6, 200 MHz) δ: 2.77 (s, 3H, CH_3,C_3); 3.06-3.77 (m, 12H, CH_2); 6.71-7.91 (m, 4H, benceno); 7.47-7.62 (m, 2H, H_6+H_5); 8.03 (d, 2H, H_4+H_7); 9.36 (s, 1H, OH)

EM-DIP (70eV) m/z (% Abundancia): 380(M^+,5); 175(56); 147(63); 120(100).

Ejemplo 19: Hidrocloruro de 1-(3-metiltiofen-2-il)-3-[4-(2-metoxifenil)piperazin-1-il]propan-1-ona (VN-2712)

P.f.: 138 °C.

IR (KBr) (cm^{-1}): 1664 (f,C=O).

^{1}H-RMN (DMSO-d_6, 200 MHz) δ: 2.51 (s, 3H, CH_3); 2.95-3.56 (m, 12H, CH_2); 3.79 (s, 3H, CH_3O); 6.90-7.01 (m, 4H, benceno); 7.2 (d, 1H, H_4); 7.88 (d, 1H, H_5)

EM-DIP (70eV) m/z (% Abundancia): 344(M^+,6); 205(55); 125(100).

Procedimiento B

Ejemplo 20: Hidrocloruro de 3-[4-(2-metoxifenil)piperazin-1-il]-1-(5-nitrobenzo[b]tiofen-3-il)propan-1-ona (VN-8012)

1.- (5-nitrobenzo[b]tiofen-2-il)carboxilato de etilo

Se añaden gota a gota 15 g ($80,8 \times 10^{-3}$ moles) de 2-cloro-5-nitrobenzaldehído disueltos en EtOH a una disolución de 19,41 g ($80,8 \times 10^{-3}$ moles) de $Na_2S \cdot 9H_2O$ en EtOH a 40°C. Se mantiene a reflujo durante 2 horas añadiéndose después 9 ml ($80,8 \times 10^{-3}$ moles) de bromoacetato de etilo. Tras 2 horas a 50°C se añade Et_3N hasta lograr un pH = 8-9 dejándose reaccionar toda la noche a temperatura ambiente. Se recoge por filtración el producto amarillo. Se precipita más producto añadiendo H_2O al filtrado. Se purifica por

recristalización en hexano/AcOEt. Rendimiento: 75%.

P.f.: 165 °C

IR (cm^{-1}): 1714 (mf, C=O); 1533-1505, 1334-1258 (mf, NO_2)

RMN-^{1}H ($CDCl_3$, 200 MHz) δ (ppm): 1,36 (t, 3H, CH_3-CH_2-O); 4,38 (c, 2H, CH_3-CH_2-O); 8,28 (s, 2H, H_6+H_7); 8,36 (s, 1H, H_3); 8,92 (s, 1H, H_4)

EM-DIP (70 ev) m/z (% Abundancia): 251(82); 206(100); 160(45)

2.- Acido 2-(5-nitrobenzo[b]tiofenoico)

Se hacen reaccionar 10 g ($39,8 \times 10^{-3}$ moles) de (5-nitrobenzo[b]tiofen-2-il)carboxilato de etilo en 250 ml de EtOH y 60 ml de H_2O con 3,8 g ($67,8 \times 10^{-3}$ moles) de KOH a 60°C durante 2 horas, al término de las cuales se recoge la sal potásica del producto por filtración. Una nueva fracción del producto se recoge al añadir isopropanol al filtrado. Se disuelve la sal en agua y tras la acidificación de la disolución con HCl(c), precipita la forma protonada del ácido. Se purifica por recristalización en H_2O/EtOH. Rendimiento: 85%.

P.f.: 238 °C

IR (cm^{-1}): 1688 (mf, C=O); 1532, 1357-1307 (mf, NO_2)

RMN-^{1}H (DMSO-d_6; 200MHz) δ (ppm): 8,30 (s, 2H, H_6+H_7); 8,32 (s, 1H, H_3); 8,96 (s, 1H, H_4)

EM-DIP (70 ev) m/z (% Abundancia): 223 (100)

3.- 5-nitrobenzo[b]tiofeno

Se calientan 5 g (22,4 x 10-3 moles) de ácido 2-(5-nitrobenzo[b]tiofenoico) en 105 ml de quinoleina se calientan, junto con 5,2 g de Cobre en polvo hasta una temperatura de 180-190°C durante 45 minutos. La reacción se filtra a vacío lavándose el filtro con éter etílico. Se extrae la mezcla con éter

etílico dos veces dejando decantar bien las fases y la fase etérea se lava con HCl 6N hasta que no queden restos de quinoleina. Se seca con SO_4Na_2, se elimina el disolvente y se purifica el producto por recristalización en hexano/i-sopropanol. Rendimiento: 65%.

P.f.: 150°C.

IR (cm^{-1}): 1714 (mf, C=O); 1533-1505, 1334-1258 (mf, NO_2)

RMN-^{1H} ($CDCl_3$, 200 MHz) δ (ppm): 7,43 (d, 1H, H_3); 7,59 (d, 1H, H_2); 7,91 (d, 1H, H_7); 8,13 (dd, 1H, H_6); 8,65 (d, 1H, H_4)

EM-DIP (70 ev) m/z (% Abundancia): 179(100); 133(68).

4.- (5-nitrobenzo[b]tiofen-3-il)-3-cloropropan-1-ona

Sobre 650 mg de tricloruro de aluminio, disueltos en 20 ml cloroformo seco en atmósfera de nitrógeno se añade gota a gota una disolución de 1 g ($5,58 \times 10^{-3}$ moles) de 5-nitrobenzo[b]tiofeno y 0,65 ml ($6,64 \times 10^{-3}$ moles) de cloruro de 2-cloropropionilo disueltos en 40 ml de cloroformo seco. Se deja reaccionar 24 horas a temperatura ambiente y se añaden una cantidad adicional de 650 mg de tricloruro de aluminio y 0.65 ml de cloruro de 2-cloropropionilo. Tras 48 horas de reacción se añaden 100 ml de HCl 1,5 N y se decanta, lavándose posteriormente la fase orgánica con una solución diluida de $NaHCO_3$, con H_2O y con disolución saturada de NaCl. Se seca con Na_2SO_4, se elimina el disolvente y se purifica mediante una columna de sílica usando hexano/tolueno (25:75) como fase móvil. Rendimiento: 30%.

P.f.: 128 °C.

IR (cm^{-1}): 1670 (mf, C=O); 1510, 1335 (mf, NO_2)

RMN-^{1}H ($CDCl_3$, 200 MHz) δ (ppm): 3,51 (t, 2H, CH_2-C=O); 3,98 (t, 2H, CH_2-Cl); 7,99 (d, 1H, H_7), 8.29 (dd, 1H, H_6); 8,49 (s, 1H, H_2); 9,64 (d, 1H, H_4)

EM-DIP (70 ev) m/z (% Abundancia): 269(17); 206(100)

5.-Hidrocloruro de 3-[4-(2-metoxifenil)piperazin-1-il]-1-(5-nitrobenzo[b]tiofen-3-il)propan-1-ona.

A 600 mg de (5-nitrobenzo[b]tiofen-3-il)-3-cloropropan-1-ona (2,26 x 10^{-3} moles) disueltos en 30 ml de THF se le añaden 1,3 g de 2-metoxifenil-piperazina (6,78 x 10^{-3} moles) y 244 mg de Na_2CO_3 (2,26 x 10^{-3} moles). Tras 72 horas agitándose a temperatura ambiente se comprueba, por CCF, que la reacción se ha completado. Se elimina el THF y vierte el residuo sobre agua/hielo. Se extrae con AcOEt, se lava la fase orgánica con H_2O y disolución saturada de NaCl y se elimina el disolvente. El residuo se purifica por columna de sílica usando AcOEt/hexano (1:1) como fase móvil. Rendimiento: 75%.

P. f.: 208-210 °C

IR (cm^{-1}): 1679 (mf, C=O); 1516-1333 (mf, NO_2); 1250 (mf, Ar-O-).

RMN-^{1}H (DMSO-d_6 200 MHz) δ (ppm): 3,01-3,76 (m, 12H, -CH_2-); 3,80 (s, 3H, -O-CH_3); 6,86-7,03 (m, 4H, benceno); 8,30 (dd, 1H, H_6); 8,43 (d, 1H, H_7); 9,32 (s, 1H, H_2); 9,40 (d, 1H, H_4).

EM-DIP (70 ev) m/z (% Abundancia): 425(M^+; 10); 206(68); 150(100).

Procedimiento C

Ejemplo 21 Dihidrocloruro de 1-(5-aminobenzo[b]tiofen-3-il)-3-[4-(2-metoxifenil) piperazin-1-il]propan-1-ona (VN-8112)

Se disuelven 200 mg de dihidrocloruro de 1-(5-nitrobenzo[b]tiofen-3-il) piperazin-1-il]propan-1-ona, obtenido según el procedimiento descrito en el ejemplo 20 en 20 ml de THF con 100 mg de Ni-Raney y se someten a una presión de 50 p.s.i. de H_2 y a una temperatura de 40°C durante 2 horas, al término de las cuales se añaden 100 mg más de Ni-Raney. Tras 24 horas durante las cuales la reacción se sometió a agitación de forma regular, se

observa la desaparición del producto de partida en CCF usando diclorometano/MeOH (9:1). Se filtra sobre celite, se elimina el disolvente rápidamente para evitar posibles oxidaciones y el residuo se disuelve en 10 ml de éter etílico y 2 ml de EtOH. El hidrocloruro del producto precipita al añadir 0,1 ml de HCl(c). Se lava el sólido con acetona caliente y se filtra el producto. Rendimiento: 57%.

P. f.: 200-201°C

IR (cm^{-1}): 3354 (m, NH_2); 1667 (mf, C=O); 1245 (mf, Ar-O-).

RMN-^{1}Hs (DMSO-d_6 200 MHz) δ (ppm): 3,04-3,75 (m, 12H, -CH_2-); 3,79 (s, 3H, -O-CH_3); 6,89-7,06 (m, 4H, benceno); 7,48 (dd, 1H, H_6); 8,21 (d, 1H, H_7); 8,60 (d, 1H, H_4); 9,23 (s, 1H, H_2).

EM-DIP (70 ev) m/z (% Abundancia): 395 (M^+; 2,2); 176 (40); 150 (100).

PROCEDIMIENTO DE SINTESIS DE PRODUCTOS DE FORMULA (Ib)

Ejemplo 22: 1-(benzo[b]tiofen-3-il)-3-[4-(2-metoxifenil)piperazin-1-il]propan-1-ol (VN-2222)

A 500 mg de hidrocloruro de 1-(benzo[b]tiofen-3-il)-3-[4-(2-metoxifenil)piperazin-1-il]propan-1-ona ($1,20 \times 10^{-3}$ moles) en 30 ml de MeOH a 0°C se les añade $NaBH_4$ durante unos 20 min hasta que la reacción deja de evolucionar. Transcurridas dos horas se añade 50 ml de H_2O al medio, se agita durante unos minutos y se extrae con AcOEt por dos veces con 200 ml. La fase orgánica se lava tres veces con H_2O, se seca con Na_2SO_4 y se elimina el disolvente. Se purifica en columna de sílica con AcOEt/hexano (1:1). Se obtiene así la base libre en forma de un sólido blanco. Rendimiento: 30%. Este producto se ha obtenido en dos formas polimórficas cuyos puntos de fusión son 108°C y 120°C respectivamente.

IR (cm^{-1}): 3220 (m, OH); 1243 (mf, Ar-O-)

RMN-^{1}H ($CDCl_3$ 200 MHz) δ (ppm): 2,06-2,13 (m, 2H, CH_2-CHOH); 2,68-2,88 (m, 6H, $(CH_2)_3$-N); 3,16 (s.a., 4H, $(CH_2)_2$-N-Ar); 3,87 (s, 3H, OCH_3); 6,89-7,00 (m, 4H, benceno) 7,21-7,39 (m, 2H, H_5 + H_6); 7,42 (s, 1H, H_2); 7,77-7,86 (m, 2H, H_4 + H_7).

EM-DIP (70 ev) m/z (% Abundancia): 368(M^+; 6,8); 120(100)

Siguiendo el procedimiento descrito en el ejemplo 22 y partiendo de las correspondientes cetonas descritas en los ejemplos 1 a 21 se obtienen los siguientes productos:

Ejemplo 23: Dihidrocloruro monohidrato de 3-[4-(2-metoxi-fenil)piperazin-1-il]-1-(5-nitrobenzo[b]tiofen-3-il)propan-1-ol.(VN-8022)

P.f.: 130-131°C

IR (cm^{-1}): 3404 (m, OH); 1510-1330 (mf, NO_2); 1245 (mf, Ar-O-).

RMN-^{1}H (DMSO-d_6 200 MHz) δ (ppm): 2,09 (m, 2H, CHOH-CH_2); 3,06-3,29 (m, 6H, $(CH_2)_3$-N); 3,46-3,61 (m, 4H, $(CH_2)_2$N-Ar); 3,79 (s, 3H, OCH_3); 5,17 (dd, 1H, CHOH); 6,93-6,99 (m, 4H, benceno); 7,96 (s, 1H, H_2); 8,20 (dd, 1H, H_6); 8,31 (d, 1H, H_7); 8,90 (d, 1H, H_4).

EM-DIP (70 ev) m/z (% Abundancia): 427 (M^+; 61); 219 (100).

Ejemplo 24: Dihidrocloruro de 1-(5-metilbenzo[b]tiofen-3-il)-3-[4-(2-metoxifenil)piperazin-1-il]propan-1-ol.(VN-8322)

P.f.: 109-111°C.

IR (cm^{-1}): 3425 (m, OH); 1245 (mf, Ar-O-).

RMN-^{1}H ($CDCl_3$200 MHz) δ (ppm): 2,08 (dd, 2H, CO-CH_2); 2,43 (s, 3H, CH_3); 2,65-2,88 (m, 6H, $(CH_2)_3$-N); 3,14 (s.a. 4H, $(CH_2)_2$-N-Ar); 3,85 (s, 3H, O-CH_3); 5,29 (t, 1H, CHOH); 6,70 (s.a. 1H, OH); 6,83-7,08 (m, 4H,

benceno); 7,15 (dd, 1H, H_6); 8,21 (d, 1H, H_7); 8,60 (d, 1H, H_4); 9,23 (s, 1H, H_2).

EM-DIP (70 ev) m/z (% Abundancia): 396(M^+; 27); 205(100).

Ejemplo 25: Hidrocloruro de 1-(benzo[b]tiofen-3-il)-3-[4-(5-fluoro-2-metoxifenil)piperazin-1-il]propan-1-ol (VN-222F)

P.f.: 109-111°C.

IR (cm^{-1}): 3425 (m, OH); 1245 (mf, Ar-O-)

RMN-^{1}H ($CDCl_3$ 200 MHz) δ (ppm): 2,08 (dd, 1H, CO-CH_2); 2,43 (s, 3H, CH_3); 2,65-2,88 (m, 6H, $(CH_2)_3$-N); 3,14 (s.a. 4H, $(CH_2)_2$-N-Ar); 3,85 (s, 3H, O-CH_3); 5,29 (t, 1H, CHOH); 6,70 (s.a. 1H, OH); 6,83-7,08 (m, 4H, benceno); 7,15 (dd, 1H, H_6); 8,21 (d, 1H, H_7); 8,60 (d, 1H, H_4); 9,23 (s, 1H, H_2)

EM-DIP (70 ev) m/z (% Abundancia): 396(M^+; 27); 205(100)

Ejemplo 26: 1-(benzo[b]tiofen-3-il)-3-[4-(2-hidroxifenil)piperazin-1-il]propan-1-ol(VN-222H)

P.f.: 109-111°C.

IR (cm^{-1}): 3220 (m, OH); 1243 (mf, Ar-O-)

RMN-^{1}H ($CDCl_3$ 200 MHz) δ (ppm): 2,04-2,16 (m, 2H, CHOH-CH_2); 2,65-2,83 (m, 6H, $(CH_2)_3$-N); 2,97 (t, 4H,$(CH_2)_2$-N-Ar); 5,36 (dd, 1H, CHOH); 6,70 (s.a. 1H, OH); 6,83-7,19 (m, 4H, benceno); 7,30-7,41 (m, 2H, H_5 + H_6); 7,44 (s, 1H, H_2); 7,78-7,89 (m, 2H, H_4 + H_7)

EM-DIP (70 ev) m/z (% Abundancia): 368(M^+; 6,8); 120(100)

Ejemplo 27: 1-(benzo[b]tiofen-3-il)-3-[4-(4-cloro fenil)piperazin-1-il]propan-1-ol (VN-2225)

P.f.: 148-150ºC.

IR (cm^{-1}): 3150 (m, OH); 1230 (mf, Ar-O-)

RMN-^{1}H ($CDCl_3$ 200 MHz) δ (ppm): 1,99 (t, 2H, CHOH-CH_2); 2,52-2,70 (m, 6H, $(CH_2)_3$-N); 3,10 (t, 4H, $(CH_2)_2$-N-Ar); 5,23 (t, 1H, CHOH); 6,72 (d, 2H, $H_{2'}$,+ $H_{6'}$); 7,11 (d, 2H, $H_{3'}$+$H_{4'}$); 7,25 (d, 2H, H_5+H_6); 7,32 (s, 1H, H_2); 7,67-7,78 (m, 2H, H_4+H_7)

EM-DIP (70 ev) m/z (% Abundancia): 386(M^+, 38); 209(100).

Ejemplo 28: 3-[4-(2-clorofenil)piperazin-1-il]-1-(tiofen-3-il)propan-1-ol(VN-2120)

P.f.: 125-126 ºC

IR (cm^{-1}): 3243 (m, OH).

RMN-^{1}H ($CDCl_3$ 200 MHz) δ (ppm): 1,93-2,03 (m, 2H, CH_2-CHOH); 2,67-2,93 (m, 6H, $(CH_2)_3$-N); 3,10 (t, 4H, $(CH_2)_2$-N-Ar); 5,03 (dd, 1H, CHOH); 6,93-7,37 (m, 7H, Ar-H).

EM-DIP (70 ev) m/z (% Abundancia): 336 (M^+; 13); 209 (100).

Ejemplo 29: Dihidrocloruro de 3-[4-(2-metoxifenil)piperazin-1-il]-1-(tiofen-3-il)propan-1-ol (VN-2122).

P.f.: 152-153 ºC

IR (cm^{-1}): 3414 (f, OH); 1243 (f, Ar-O).

RMN-^{1}H ($CDCl_3$ 200 MHz) δ (ppm): 2,07- 2,14 (m, 2H, CH_2-CHOH); 3,14 (s, 6H, $(CH_2)_3$-N); 3,48 (t, 4H, $(CH_2)_2$-N-Ar); 3,78 (t, 3H, OCH_3); 4,72 (dd, 1H, CHOH); 6,95 (d, 4H, benceno); 7,13 (d, 1h, H_4); 7,36 (d, 1H, H_2); 7,49 (dd, 1H, H_5).

EM-DIP (70 ev) m/z (% Abundancia): 332(M^+; 35); 205(100).

Ejemplo 30: 3-[4-(4-clorofenil)piperazin-1-il]-1-(tiofen-3-il)propan-1-ol (VN-2125)

P.f.: 140 - 142°C

IR (cm^{-1}): 3277 (m, OH); 809 (m, p-sustitución).

RMN-^{1}H ($CDCl_3$ 200 MHz) δ (ppm): 1,93-1,99 (m, 2H, CH_2-CHOH); 2,57-2,80 (m, 6H, $(CH_2)_3$-N); 3,18 (t, 4H, $(CH_2)_2$-N-Ar); 5,02 (dd, 1H, CHOH); 6,82 (d, 2H, H_3, H_5); 7.03 (d, 1H, H_4); 7,20 (d, 2H, $H_{2'}$, $H_{6'}$); 7,26-7,30 (m, 2H, H_2, H_5).

EM-DIP (70 ev) m/z (% Abundancia): 336 (M^+;14); 209 (100)

Ejemplo 31: Dihidrocloruro de 3-[4-(2-metoxifenil)piperazin-1-il]-1-(tiofen-2-il)propan-1-ol (VN-2022)

P.f.: 127-128 °C.
IR (cm^{-1}): 3342 (f, OH); 1263 (f, Ar-O).

RMN-^{1}H ($CDCl_3$ 200 MHz) δ (ppm): 2,22 (s, 2H, CH_2-CHOH); 3,18 (s, 6H, $(CH_2)_3$-N); 3,50 (t, 4H, $(CH_2)_2$-N-Ar); 3,79 (s, 3H, OCH_3); 4,93 (dd, 1H, CHOH); 6,90-7,01 (m, 6H, benceno+ H_3+ H_4); 7,42 (d, 1H, H_5).

EM-DIP (70 ev) m/z (% Abundancia): 332(M^+; 53); 205(100).

Ejemplo 32: Hidrocloruro de 1-(2,5-dimetiltiofen-3-il)-3-[4-(2-metoxifenil) piperazin-1-il]propan-1-ol (VN-2522)

P.f.: 158 °C.

IR (cm^{-1}): 3371 (f, OH); 1260 (f, Ar-O).

RMN-^{1}H ($CDCl_3$ 200 MHz) δ (ppm): 1,90-2,07 (m, 2H, CH_2-CHOH); 2,35 (s, 3H, CH_3-C_5); 2,39 (s, 3H, CH_3-C_2); 2,58-3,00 (m, 6H, $(CH_2)_3$-N); 3,13 (s.a., 4H, $(CH_2)_2$-N-Ar); 3,86 (s, 3H, OCH_3); 4,92 (dd, 1H, CHOH); 6,71 (s, 1H, H_4); 6,84-7,01 (m, 4H, benceno).

EM-DIP (70 ev) m/z (% Abundancia): 360(M^+; 61,7); 205(100)

Ejemplo 33: 1-(2,5-dimetiltiofen-3-il)-3-[4-(2-hidroxifenil)piperazin-1-il]-propan-1-ol (VN-252H)

P.f.: 117°C.

IR (cm^{-1}): 3332 (f, OH); 1251 (f, Ar-O).

RMN-^{1}H ($CDCl_3$ 200 MHz) δ (ppm): 1,61-2,03 (m, 2H, CH_2-CHOH); 2,29 (s, 3H, CH_3-C_5); 2,33 (s, 3H, CH_3-C_2); 2,56-2,80 (m, 6H, $(CH_2)_3$-N); 2,87 (t, 4H, $(CH_2)_2$-N-Ar); 4,86 (dd, 1H, CHOH); 5,30 (s.a., 2H, Alq-OH+Ar-OH); 6,65 (s, 1H, H_4); 6,76-7,19 (m, 4H, benceno).

EM-DIP (70 ev) m/z (% Abundancia): 346(M^+, 46); 191(100).

Ejemplo 34: 1-(5-metiltiofen-2-il)-3-[4-(2-metoxifenil)piperazin-1-il]propan-1-ol (VN-2322)

P.f.: 142°C

IR (cm^{-1}): 3394 (f, OH); 1243 (f, Ar-O).

RMN-^{1}H ($CDCl_3$ 200 MHz) δ (ppm): 1,80-1,95 (m, 2H, CH_2-CHOH); 2,40 (s, 3H, CH_3); 2,95 (s, 6H, $(CH_2)_3$-N); 3,35 (s, 4H, $(CH_2)_2$-N-Ar); 3,77 (s, 3H, OCH_3); 4,78 (dd, 1H, CHOH); 5,68 (s.a., 1H, OH); 6,62 (d, 1H, H_4); 6,70 (d, 1H, H_3); 6,88-6,92 (m, 4H, benceno).

EM-DIP (70 ev) m/z (% Abundancia): 346(M^+; 100); 205(92)

Ejemplo 35: 1-(3,5-dimetilbenzo[b]tiofen-2-il)-3-[4-(2-metoxifenil)piperazin-1-il] propan-1-ol.(VN-7122)

P.f.= 79-80°C.

IR (KBr) (cm^{-1}): 3415 (f, OH); 1499 (m, C-N); 1240 (m, C-O).

^{1}H-RMN (DMSO- d_6, 200 MHz) δ: 1.77-1.97 (m, 2H, CHOH-CH_2); 2.29 (s, 3H, $CH_3(C_5)$; 2.42 (s, 3H, $CH_3(C_3)$; 2.44-2.52 (s.a., 6H, $(CH_2)_3$-N); 2.88-3.12 (s.a., 4H, $(CH_2)_2$-N-Ar; 3.75 (s, 3H, CH_3O); 5.12-5.20 (s.a., 1H, CHOH); 5.80-5.92 (s.a.,1H, OH); 6.85 (d, 4H, benceno); 7.15 (d, 1H, H_6); 7.45 (s, 1H, H_4); 7.7 (d, 1H, H_7) .

EM-DIP (70eV) m/z (% Abundancia): 410(M^+,76); 200(100); 148(16).

Ejemplo 36: 1-(3-metilbenzo[b]tiofen-2-il)-3-[4-(2-metoxifenil)piperazin-1-il]propan-1-ol.(VN-7022)

P.f.: 145-147°C

IR (KBr) (cm^{-1}): 3405 (m,OH); 1498 (m,C-N).

RMN-^{1}H (DMSO- d_6, 200 MHz) δ: 1.82-1.95 (m, 2H, CHOH-CH_2); 2.33 (s, 3H, CH_3-Ar); 2.38-2.52 (s.a., 6H, $(CH_2)_3$-N); 2.90-3.05 (s.a., 4H, $(CH_2)_2$-N-Ar); 3.75 (s, 3H, CH_3O); 5.12-5.20 (s.a., 1H, CHOH); 5.91 (s,

1H, OH); 6.90 (d, 4H, benceno); 7.26-7.40 (m, 2H, H_6+H_5); 7.69(d, 1H, H_4); 7.88 (d, 1H, H_7)

EM-DIP (70eV) m/z (% Abundancia): 396(M^+,68); 219(41); 205(100);134 (31).

Ejemplo 37: 1-(3-metilbenzo[b]tiofen-2-il)-3-[4-(2-hidroxifenil)piperazin-1-il]propan-1-ol.(VN-702H)

P.f.: 149-151°C

IR (KBr) (cm^{-1}): 3398 (m, OH); 1490 (f, C-N).

^{1}H-RMN (DMSO- d_6, 200 MHz) : 1.79-1.96 (m, 2H, CHOH-CH_2); 2.34 (s, 3H, CH_3); 2.43-2.57 (s.a, 6H, $(CH_2)_3$-N); 2.90-3.12 (s.a., 4H, $(CH_2)_2$-N-Ar); 5.19 (t, 1H, CHOH); 6.66-6.87 (m, 5H, benceno + OH); 7.27-7.41 (m, 2H, H_6+H_5); 7.70 (d, 1H, H_4); 7.90 (d, 1H, H_7).

EM-DIP (70eV) m/z (% Abundancia): 382(M^+,77); 134(100); 120(79).

Ejemplo 38: 1-(3-metiltiofen-2-il)-3-[4-(2-metoxifenil)piperazin-1-il]propan-1-ol (VN-2722)

P.f.: 91-93°C

IR (KBr) (cm^{-1}): 3413 (f, OH); 1594 (f, C-N).

^{1}H-RMN ($CDCl_3$, 200 MHz) δ: 1.81-2.00 (m, 2H, CHOH-CH_2); 2.18 (s, 3H, CH_3); 2.68-2.92 (m, 6H, $(CH_2)_3$-N); 3.11-3.14 (s.a., 4H, $(CH_2)_2$-N-Ar); 5.15-5.25 (m, 1H, CHOH); 6.76 (d, 1H, H_4); 6.87-7.05 (m, 4H, benceno); 7.11 (d, 1H, H_5).

EM-DIP (70eV) m/z (% Abundancia): 346(M^+,85); 205(100); 150(65); 125(60).

PROCEDIMIENTOS DE SINTESIS DE PRODUCTOS DE FORMULA (Ic)

Ejemplo 39: E-Oxima de la 1-(benzo[b]tiofen-3-il)-3-[4-(2-metoxifenil)piperazi6n-1-il]propan-1-ona (VN-2282)

Se someten a reflujo durante 1,5 horas 0,5 g de hidrocloruro de 1-(benzo[b]tiofen-3-il)-3-[4-(2-metoxifenil)piperazin-1-il]propan-1-ona (1,20 x 10^{-3} moles) en 20 ml de EtOH y 0,5 g de hidrocloruro de hidroxilamina (7,19 x 10^{-3} moles). Transcurrido este tiempo la reacción se basifica con NaOH disuelto en EtOH y H_2O y se deja reaccionar 1 hora a reflujo. Se le añade H_2O al medio, se elimina en el rotavapor el exceso de EtOH y se extrae la fase acuosa con AcOEt. La fase orgánica se lava con H_2O, se seca con Na_2SO_4 y se elimina el disolvente. El producto se purifica con una columna de sílica usando AcOEt/hexano como fase móvil. Se obtuvo así el isómero E de la oxima. Rendimiento: 60%.

P.f.: 191°C

IR (cm^{-1}): 3426 (f, OH); 1242 (mf, Ar-O)

RMN-^{1}H ($CDCl_3$ 200 MHz) δ (ppm): 2,60 (s.a., 6H, $(CH_2)_3$-N); 2,95-3,16 (m, 6H, $(CH_2)_2N$, CH_2NOH); 3,77 (s; 3H, OCH_3) 6,87-6,92 (m, 4H, benceno); 7,40-7,43 (m, 2H, H_5+H_6); 8,01 (dd, 1H,H_7); 8,10 (s, 1H, H_2); 8,57 (dd, 1H, H_4); 11,31 (s, 1H, OH)

EM-DIP (70 ev) m/z (% Abundancia): 395(M^+; 4,1); 379(5,4); 205 (100)

Ejemplo 40: Z-Oxima de la 1-(2,5-dimetiltiofen-3-il)-3-[4-(2-metoxifenil)piperazin-1-il]propan-1-ona (VN-2582A)

Se calienta a reflujo de etanol (30 ml) una mezcla de 1,02 gr de hidrocloruro de 1-(2,5-dimetiltiofen-3-il)-3-[4-(2-metoxifenil)piperazin-1-il]propan-1-ona (3,04 x 10^{-3} moles) y 1,2 g de hidrocloruro de hidroxilamina 1,5 horas, tras lo cual la reacción se basifica con NaOH disuelto en EtOH-H_2O. La reacción se deja enfriar, se diluye con H_2O y se elimina el disolvente en el rotavapor. Mediante cromatografía de gel de sílice en columna eluyendo

con AcOEt/hexano (1:1) se obtiene el producto.

ISOMERO Z

P. f.: 126°C.

IR (cm^{-1}):3350 (d, OH); 1594 (d, C=N); 1241 (f, Ar-O).

RMN-^{1}H (DMSOd_6 200 MHz) δ (ppm): 2,37-2,50 (m, 6H, $(CH_2)_3$-N); 2,40 (s, 3H, CH_3-C_5); 2,44 (s, 3H, CH_3-C_2); 2,79 (t, 2H, CH_2-CNOH); 2,93 (s, $(CH_2)_2$-N-Ar); 3,76 (s, 3H, OCH_3); 6,80 (s, 1H, H_3); 6,87-6,92 (m, 4H, benceno); 10,97 (s, 1H, OH).

EM-DIP (70 ev) m/z (% Abundancia): 373(M^+; 6,2); 205(100).

Ejemplo 41: E-oxima de la 1-(2,5-dimetiltiofen-3-il)-3-[4-(2-metoxifenil)piperazin-1-il]propan-1-ona (VN-2582B)

Siguiendo el procedimiento descrito en el ejemplo anterior, al eluir la columna de gel de sílice con AcOEt/Hexano (1:1) se obtiene una 2ª fracción que contiene el producto correspondiente al isómero E.

ISOMERO E

P.f.: 144°C.

IR (cm^{-1}):3278 (mf, OH); 1613 (f, C=N); 1266 (m, Ar-O).

RMN-^{1}H (DMSO d_6 200 MHz) δ (ppm): 2,08-2,44 (m, 6H, $(CH_2)_3$-N); 2,98 (t, 2H, CH_2-CNOH); 3,19-3,57 (m, $(CH_2)_2$-N-Ar); 3,80 (s, 3H, OCH_3); 6,63 (s, 1H, H_3); 6,91-7,00 (m, 4H, benceno); 11,53 (s, 1H, OH).

EM-DIP (70 ev) m/z (% Abundancia): 373(M^+; 7,5); 205(100).

Ejemplo 42: Z-oxima de la 1-(3-metiltiofen-2-il)-3-[4-(2-metoxifenil)piperazin-1-il]propan-1-ona (VN-2382A)

Se hace reaccionar 1 gr del producto obtenido en el ejemplo 13 en 25 ml de EtOH con 1 gr de hidrocloruro de hidroxilamina durante 1,5 horas tras lo cual, la reacción se basifica con NaOH disuelto en EtOH y H_2O. El reflujo se continúa media hora más. La reacción se enfría, se añade H_2O, se elimina el exceso de EtOH en el rotavapor y el residuo se extrae con AcOEt. La fase orgánica se lava con agua, se seca sobre Na_2SO_4. Mediante columna cromatográfica de gel de sílice eluyendo con CH_2Cl_2/MeOH (9:1) se obtiene una primera fracción que contiene el producto en forma del isómero Z.

P.f.: 180-182°C.

IR (cm^{-1}): 1593 (d, C=N).

RMN-^{1}H (DMSO d_6 200 MHz) δ (ppm): 2,37 (s, 3H, CH_3); 2,65-2,73 (m, 6H, $(CH_2)_3$-N); 2,92 (dd; 2H, CH_2-CNOH); 3,06 (s, 4H, $(CH_2)_2$-N-Ar); 3,80 (s, 3H, OCH_3); 6,78 (d, 1H, H_4); 6,90-,94 (m, 4H, benceno); 7,17 (d, 1H, H_3); 11,15 (s, 1H, OH).

EM-DIP (70 ev) m/z (% Abundancia): 342(M^+; 27); 205(100).

Ejemplo 43 E-Oxima de la 1-(3-metiltiofen-2-il)-3-[4-(2-metoxifenil)piperazin-1-il]propan-1-ona(VN-2382B)

Siguiendo el procedimiento descrito en el ejemplo anterior, al eluir la columna cromatográfica con CH_2Cl_2/MeOH (9:1) se obtiene una 2ª fracción que contiene el producto en forma del isómero E.

P.f.: 171-173°C

IR (cm^{-1}): 1620 (d, C=N); 1246 (f, Ar-O).

RMN-^{1}H (DMSO d_6 200 MHz) δ (ppm): 2,48 (s, 3H, CH_3); 2,81-2,89 (m, 6H, $(CH_2)_3$-N); 2,98 (dd; 2H, CH_2-CNOH); 3,17 (s, 4H, $(CH_2)_2$-N-

Ar); 3,86 (s, 3H, OCH_3); 6,91-6,95 (m, 4H, benceno + H_4); 7,38 (d, 1H, H_3); 11,56 (s, 1H, OH).

EM-DIP (70 ev) m/z (% Abundancia): 342(M^+; 52); 205(100).

Mediante un procedimiento análogo al descrito en el ejemplo 41 y partiendo de la correspondiente cetona se obtienen los siguientes productos.

Ejemplo 44: E,Z-Oxima del dihidrocloruro dihidrato de 3-[4-(2-metoxifenil)piperazin-1-il]-1-(tiofen-3-il)propan-1-ona (VN-2182)

P.f.: 144-146°C.

IR (cm^{-1}): 3416 (mf, OH); 1611 (d, C=N); 1268 (f, Ar-O).

RMN-^{1}H (DMSO d_6 200 MHz) δ (ppm): 3,12-3,26 (m, 6H, $(CH_2)_3$-N); 2,39-3.68 (m, 6H, CH_2CO, $(CH_2)_2$N-Ar); 6,95-7,00 (m, 4H, benceno); 7,45 (d; 1H, H_4); 7,60 (d, 1H, H_5); 8,16 (s, 1H, H_2); 11,50 (s, 0,5 H, OH isómero Z); 11,60 (s, 0,5H, OH isómero E).

EM-DIP (70 ev) m/z (% Abundancia): 345(M+, 11); 328(27); 205(100).

Ejemplo 45: Oxima de la 1-(3,5-dimetilbenzo[b]tiofen-2-il)-3-[4-(2-metoxifenil)piperazin-1-il]propan-1-ona.(VN-7182)

P.f.: 72-74°C.

IR (KBr) (cm^{-1}): 3421 (f, N-OH); 1450 (m,C-N).

RMN-^{1}H (DMSO-d_6, 200 MHz) δ: 2.42-2.63 (s.a., 14H, $(CH_2)_3$-N + $2CH_3$[3+5] + CH_2CH_2NOH); 2.80-2.98 (s.a., 4H, $CH_2)_2$N); 3.73 (s, 3H, CH_3O-); 6.88 (d, 4H, benceno); 7.19 (d, 1H, H_6); 7.57 (s, 1H, H_4); 7.71-7.80 (m, 1H, H_7); 11.4-11.8 (s.a., 1H, OH).

EM-DIP (70eV) m/z (% Abundancia): 425(M^+,2); 407(6); 205(100).

Ejemplo 46: Oxima de la 1 (3-metilbenzo[b]tiofen-2-il)-3-[4-(2-metoxifenil) piperazin-1-il]propan-1-ona (VN-7082)

P.f.: 82-84°C.

IR (KBr) (cm^{-1}): 3652 (p,N-OH); 1498 (f,C-N).

RMN-^{1}H (DMSO-d_6, 200 MHz) δ: 2.48-2.62 (s.a., 14H, $(CH_2)_3$-N-CH_3 + CH_2NOH); 2.85- 3.03 (s.a., 4H, $(CH_2)_2N$); 3.77 (s, 3H, CH_3O); 6.85-7.02 (d, 4H, benceno); 7.35-7.50 (m, 2H, H_5+H_6); 7.79-7.85 (m, 1H, H_4); 7.90-7.99 (m, 1H, H_7); 11.52-11.82 (s.a., 1H, OH)

EM-DIP (70eV) m/z (% Abundancia): 409(M^+,13); 393(25); 205(100).

PROCEDIMIENTO DE SINTESIS DE PRODUCTOS DE FÓRMULA (Id)

Ejemplo 47: Oxima de la 3-[4-(2-metoxifenil)piperazin-1-il]-O-(n-propil)-1-(tiofen-3-il)propan-1-ona (VN-218P2)

1.- O-propilhidroxilamina

Se agitan 10 g de N-hidroxiftalimida ($60,0 \times 10^{-3}$ moles) y 6,0 g de K_2CO_3 ($40,0 \times 10^{-3}$ moles) en un medio de N-metil-2-pirrolidona (164 ml) dentro de un matraz de 3 bocas de 500 ml en atmósfera de N_2, a temperatura ambiente, durante 6 horas y seguidamente se añaden 11,73 g de 1-bromopropano ($57,0 \times 10^{-3}$ moles). Tras la adición se eleva la temperatura a 50°C y se mantiene así durante 15 horas, se enfría y se recoge un precipitado que se lava con EtOH frío. Se obtiene así la N-(O-propil)ftalimida, que se somete a un reflujo de EtOH (85 ml) con 2,16 ml de hidrato de hidrazina (43×10^{-3} moles) durante 30 minutos. Se sigue la reacción por CCF hasta que el producto de partida ya no es visible. Se enfria y se añade H_2O con lo que precipita la O-propilhidroxilamina. Rendimiento: 75%.

2.- Oxima de la 3-[4-(2-metoxifenil)piperazin-1-il]-O-(n-propil)-1-(tiofen-3-il)propan-1-ona

Se someten a reflujo durante 1,5 horas, 0,5g de 3-[4-(2- metoxifenil)piperazin-1-il]-1-(tiofen-3-il)propan-1-ona ($1,36 \times 10^{-3}$ moles) y 0,10 g de O-propilhidroxilamina ($1,36 \times 10^{-3}$ moles) en 15 ml de EtOH tras lo cual el medio se basifica con NaOH disuelto en EtOH y H_2O. Se mantiene así el reflujo observándose en CCF la aparición de un nuevo producto. Tras enfriar la reacción y añadirle H_2O, se elimina el exceso de EtOH en el rotavapor. La fase acuosa resultante se extrae con AcOEt y ésta se lava con H_2O, y solución saturada de ClNa, se seca con Na_2SO_4 y se elimina el disolvente . El residuo se introduce en una columna de sílica usando AcOEt/hexano como fase móvil. De aquí se extrae el producto en forma de aceite. Rendimiento: 22%.

IR (cm^{-1}): 1594 (f, C=N); 1240 (f, Ar-O).

RMN-^{1}H ($CDCl_3$ 200 MHz) δ (ppm): 0,90 (t, 3H, CH_2-CH_3); 1,65 (m, 2H, CH_2-CH_3); 2,57-2,89 (m, 6H, $(CH_2)_2$-N);2,86-2,94 (m, 2H, CNOH-CH_2); 3,05 (s, 4H, $(CH_2)_2$N-Ar); 3,79 (s, 3H, OCH_3); 4,04 (t, 2H, O-CH_2-CH_3); 6,76-6,96 (m, 4H, benceno); 7,19-7,22 (m, 1H, H_4); 7,37-7,42 (m, 2H, H_2 + H_5).

EM-DIP (70 ev) m/z (% Abundancia): 387(M^+, 4,3); 205(100).

Ejemplo 48: Oxima de la O-etil-3-[4-(2-metoxifenil)piperazin-1-il]-1-(tiofil)propan-1-ona (VN-218E2)

Siguiendo el procedimiento descrito en el ejemplo anterior partiendo del producto obtenido en el ejemplo 7 y haciéndolo reaccionar con O-etilhidroxilamina se obtiene el producto deseado.

IR (cm^{-1}): 1612 (d, C=O); 1254 (f, Ar-O).

RMN-^{1}H (DMSO d_6 200 MHz) δ (ppm): 1,31 (t, 3H, CH_2-CH_3); 2,62-2,65 (m, 6H, $(CH_2)_3$-N), 2,92-3.00 (m, 2H, CH_2C=N-O); 3,12 (s, 4H, $(CH_2)_2$N-Ar); 3,86 (s, 3H, OCH_3); 4,21 (c, 2H, O-CH_2-CH_3); 6,84-7,00

(m, 4H, benceno); 7,26-7,31 (m, 1H, H_4); 7,42-7,48 (m, 2H, H_2+H_5).

EM-DIP (70 ev) m/z (% Abundancia): 373(M^+; 7,7); 328(1,2); 205 (100).

PROCEDIMIENTOS DE SINTESIS DE PRODUCTOS DE FORMULA (Ie)

Método A

Ejemplo 49: Hidrocloruro de 3-[4-(2-metoxifenil)piperazin-1-il]-1-(tiofen-3-il)-1-(1-naftiloxi)propano (VN-2142)

Una mezcla de 0,8 g de 3-[4-(2-metoxifenil)piperazin-1-il]-1-(tiofen-3-il)propan-1-ol, obtenida según se describe en el ejemplo 29 y 0.06 gr de NaH (2.4×10^{-3} moles) en 20 ml de dimetilacetamida, se calienta en agitación a 70 °C durante 1.5 horas hasta la formación de la sal. Tras este tiempo, se añaden 0.35 g, 0.26 ml de 1-fluoronaftaleno (2.4×10^{-3} moles). La reacción se mantiene a 105 °C durante 8 horas. Tras este tiempo la reacción se deja enfriar. Se añade H_2O y se extrae con éter lavando las fases orgánicas con H_2O. Se elimina el disolvente a sequedad y se obtiene un resíduo aceitoso que se purifica en columna de sílica utilizando AcOEt/hexano (1:1) como fase móvil. Se precipita el hidrocloruro en acetona/$ClH_{(c)}$. Rendimiento: 50%.

P.f.: 86 - 88 °C.

IR (cm^{-1}): 1239 (mf, C-O).

RMN-^{1}H (DMSO d_6 200 MHz) δ (ppm): 2,59-2,66 (m, 2H, CH_2-C); 3,04-3,60 (m, 10H, CH_2); 5,81-5,86 (dd, 1H, CH); 6,92-7,08 (m, 4H, benceno); 7,19-7,55 (m, 7H, naftaleno); 7,58 (s; 1H, H_2); 7,83-7,86 (dd, 1H, H_4); 8,33-8,36 (dd, 1H, H_5).

EM-DIP (70 ev) m/z (% Abundancia): 458(M^+; 4); 205(100); 190(15).

Ejemplo 50: Hidrocloruro de 3-[4-(2-metoxifenil)piperazin-1-il]-1-(tiofen-3-il)-1-(p-trifluorometilfenoxi)propano (VN-2132)

Siguiendo el procedimiento descrito en el ejemplo anterior y utilizando p-fluorobenzotrifluorometilo en lugar de p-fluoronaftaleno se obtiene el producto deseado, el cual se precipita en forma de hidrocloruro con Acetona/HCl.

P.f.: 143-144°C

IR (cm^{-1}): 1251 (f, C-O).

RMN-^{1}H (DMSO d_6 200 MHz) δ (ppm): 2,49 (m, 2H, CH_2-C); 3,09-3,60 (m, 10H, CH_2); 5,72-5,79 (dd, 1H, CH); 6,89-7,02 (m, 4H, benceno); 7,12-7,19 (m, 3H, tiofeno); 7,55-7,63 (m, 4H, p-sustitución).

EM-DIP (70 ev) m/z (% Abundancia): 476(M^+; 25); 219(28); 205(100); 190(32).

Ejemplo 51: Dihidrocloruro de 3-[4-(2-metoxifenil)piperazin-1-il]-1-((tiofen-2-il)-1-(1-naftiloxi)propano.(VN-2042)

Siguiendo el procedimiento descrito en el ejemplo 49 y utilizando como producto de partida el compuesto obtenido en el ejemplo 31 se obtiene el producto deseado.

IR (cm^{-1}): 1244 (mf, C-O).

RMN-^{1}H (DMSOd_6 200 MHz) δ (ppm): 2,71 (m, 2H, CH_2-C); 3,14 (m, 6H, $(CH_2)_3$-N); 3,37-3,53 (m, 4H, $(CH_2)_2$-N-Ar; 5,08 (dd, 1H, CHOH); 6,92-7,56 (m, 13H, 7H naftaleno + 4H benceno 2H tiofeno); 8,16-8,20 (dd, 1H, H_5).

EM-DIP (70 ev) m/z (% Abundancia): 458(M^+; 5); 205(18); 190(12).

Método B

Ejemplo 52: 3-[4-(2-metoxifenil)piperazin-1-il]-1-(tiofen-3-il)-1-(3,4-metilendioxifenoxi)propano (VN-2172)

A una suspensión enfriada a 0°C de 1,6 gr de 3-[4-(2-metoxifenil)piperazin-1-il]-1-(tiofen-3-il)-propan-1-ol(3,6x10^{-3} moles) obtenido según se describe en el ejemplo 29 y 1,7 g K_2CO_3 (12.10^{-3} ml) en 20 mL de acetona seca, se añaden gota a gota 1,4 g, (1 ml) de cloruro de mesilo (12 x 10^{-3} moles) bajo agitación y durante un periodo de 10 minutos. La mezcla se mantiene en agitación durante 24 horas a una temperatura entre 0 y 4 °C, en ausencia de luz. Transcurrido este tiempo se añade H_2O y se extrae con cloroformo. Las fases orgánicas se lavan con H_2O y se secan con Na_2SO_4. Se elimina el disolvente a sequedad y se obtiene un aceite que se corresponde con el derivado mesilado y se utiliza directamente en la siguiente reacción sin identificar. A una solución de 0,11 g de NaOH (2,82 x 10^{-3} moles) en 7 ml de EtOH se añaden a temperatura ambiente 0,52 g de 3,4-metilendioxifenol (3,8 x 10^{-3} moles). Transcurridos 10 minutos se añade gota a gota una solución de 1,2 g del derivado mesilado (2,82 x 10^{-3} moles) disueltos en 7 ml de EtOH. La mezcla se deja en agitación a temperatura ambiente durante 4 días. Transcurrido este tiempo se adiciona agua y se extrae con cloroformo Las fases orgánicas se lavan con H_2O y se secan con Na_2SO_4. Se elimina el disolvente concentrándose a sequedad y se obtiene un residuo aceitoso que se purifica en columna de sílica con AcOEt/hexano (1:1) como fase móvil. Rendimiento: 2%.

P.f.: 175-177 °C.

IR (cm^{-1}): 1239 (f, C-O).

RMN-^{1}H ($CDCl_3$ 200 MHz) δ (ppm): 2,44-2,55 (m, 2H, CH_2-CHOH); 2,79-2,91 (m, 6H, $(CH_2)_3$-N; 3,44-3,54 (m, 4H, $(CH_2)_2$-N-Ar; 5,83-5,92 (m, 3H, CHOH+-CH_2-O); 6,44-6,53 (m, 3H, 3,4-metilendioxifenoxi); 6,86-7,27 (m, 7H, 4H benceno+3H tiofeno).

EM-DIP (70 ev) m/z (% Abundancia): 205(79); 136(54).

PROCEDIMIENTOS DE SÍNTESIS DE PRODUCTOS DE FORMULA (If)

Ejemplo 53: N-isopropilcarbamato de 1-(2,5-dimetiltiofen-3-il)-3-[4-(2-metoxifenil)piperazin-1-il]-1-propano (VN-2552)

Se hacen reaccionar 1,67 g de 1-(2,5-dimetiltiofen-3-il)-3-[4-(2-metoxifenil)piperazin-1-il]propan-1-ol ($3,24 \times 10^{-3}$ moles), obtenido según se describe en el ejemplo 32, en 20 ml de dioxano seco a temperatura ambiente con 0,5 ml de isopropilisocianato durante 4 días (al segundo día se le añaden otros 0,5 ml de isocianato) Se sigue la reacción por CCF. Se le añade H_2O a la reacción, se extrae con AcOEt, se lava la fase orgánica con H_2O, se seca sobre Na_2SO_4 y se elimina el disolvente. El producto se purifica en una columna de sílica usando AcOEt/hexano como fase móvil.Se obtiene el producto deseado en forma de aceite. Rendimiento: 10%.

IR (cm^{-1}): 3333 (m, NH); 1713 (f, C=O); 1240 (mf, Ar-O).

RMN-^{1}H (DMSO d_6 200 MHz) δ (ppm): 1,06 (d, 6H, $(CH_3)_2$-CH); 1,79-2,17 (m, 2H, CH_2-CHO-R); 2,32 (s, 3H, CH_3-C_5); 2,35 (s, 3H, CH_3-C_2); 2,56 (m, 6H, $(CH_2)_3$-N); 3,03 (t, 4H, $(CH_2)_2$-N-Ar); 3,66-3,79 (m, 1H, CH-$(Me)_2$); 3,79 (s, 3H, OCH_3);5,70 (dd, 1H, CHOR); 6,53 (s, 1H, H_3); 6,77-6,93 (m, 4H, benceno).

EM-DIP (70 ev) m/z (% Abundancia): 445(M^+,3,5); 359(3); 205(100).

Ejemplo 54: 1-(2-metoxifenil)-4-[3-tiofen-3-il-3-(3-trifluorometilfenoxi)-propil]piperazina (VN-2152)

Siguiendo el procedimiento descrito en el ejemplo anterior pero partiendo del producto obtenido en el ejemplo 29 se obtiene el producto deseado.

P.f.: 98-99°C.

IR (cm^{-1}): 3349 (mf, NH); 1688 (mf, C=O); 1263 (mf, Ar-O).

RMN-^{1}H ($CDCl_3$ 200 MHz) δ (ppm): 1,12 (d, 6H, $(CH_3)_2$-CH); 1,97-2,22 (m, 2H, CH_2-CHO-R); 2,41 (t, 2H, CHORCH_2-CH_2-N); 2,63 (m, 4H, $(CH_2)_2$-N); 3,07 (t, 4H, $(CH_2)_2$-N-Ar); 3,73-3,83 (m, 1H, CH-$(CH_3)_2$; 3,83 (s, 3H, OCH_3); 5,84 (dd, 1H, CHOR); 6,81-6,98 (m, 4H, benceno); 7,06 (d, 1H, H_4); 7,22-7,29 (m, 2H, H_2, H_5).

EM-DIP (70 ev) m/z (% Abundancia): 417(M+, 22); 331(23); 205(100).

Los resultados obtenidos en los ensayos, de valoración farmacológica para los productos de la presente invención, se representan en las tablas 1,2,3,4.

Ejemplo 55: Resolución enantiomérica del producto 1-(benzo[b]tiofen-3-il)-3-[4-(2-metoxifenil)piperazin-1-il]-propan-1-ol (VN-2222)

A dos tubos de ensayo con 500 mg (1.31 mmol) de la mezcla racémica de VN-2222 se añaden cloroformo (2 mL), trietilamina (538 μL, 3,88 mmol) y 4-dimetilaminopiridina (108 mg, 0.88 mmol) a cada uno. Estas disoluciones se añaden sobre dos matraces que contienen el cloruro del ácido (S)-(+)-α-metoxifenilacético 531 mg (2.88 mmol) y 542 mg (2.94 mmol) en cada uno de los matraces. Se dejan reaccionar una hora y se unen en un matraz, añadiendo cloroformo hasta 50 mL. Se lava con: HCl diluido (50 mL x 3), Na_2CO_3 diluido (50 mL x 3), NaCl saturado (50 mL x 2), H_2O (50 mL x 2). Se elimina el cloroformo a presión reducida, obteniéndose un aceite correspondiente a la mezcla de diastereómeros (R)-VN-2222-(S)-OMM y (S)-VN-2222(S)-OMM (880 mg, 1.66 mmol).

HPLC [HPLC Waters 600E; Detector de fotodiodos Waters 994; estación de trabajo Millennium; Columna Supelcosil LC-CN 25 x 0,46 cm; FM: (hexano-/isopropanol+trietilamina, 90/10); flujo: 0.7 mL/min]: tiempos de retención (t_r) en minutos; 8,2 diastereómero (R)-VN-2222-(S)-OMM y 9,3 diastereómero (S)VN-2222-(S)-OMM.

A continuación se procede a la separación cromatográfica de la mezcla de diastereómeros disueltos en acetato de etilo mediante TLC preparativa

utilizando placas con sílica gel 60 de 20 x 40 cm. Fase móvil: TDA (Tolueno, dioxano, ácido acético 90:25:4). Aparecen dos bandas a 8 cm (S, S) y 12 cm (R,S) (UV: 254 nm). A la sílica correspondiente a cada diastereómero se añade acetato de etilo, se filtra y se elimina el disolvente a presión reducida. Obtenemos ambos diastereómeros por separado: 420 mg (0.79 mmol) del (R,S) y 375 mg (0.71 mmol) del (S,S)

(R)-VN-2222-(S)-OMM:

^{1}H-RMN($CDCl_3$, 200 MHz) δ (ppm): 2,06-2,23 (m, 4H, CHOH-CH_2 + CH_2-N), 2,44 (m, 4H, $(CH_2)_2$-N), 3,02 (m, 4H, $(CH_2)_2$N-Ar), 3,37 (s, 3H, CH_3O-OMM), 3,83 (s, 3H, CH_3O), 4,77 (s, 1H, OMM), 6,36 (t, 1H, CHOH-OMM) 6,81-6,99 (m, 4H, benceno)7,33-7,51 (m, 8H, H_2 + H_5 + H_6 + 5H benceno OMM), 7,69 - 7,89 (m, 2H, H_4 + H_7)

HPLC: t_r: 8,2 min.

(S)-VN-2222-(S)-OMM:

^{1}H-RMN($CDCl_3$, 200 MHz) δ (ppm): 2,23-2,26 (m, 2H, CHOH-CH_2), 2,38-2,43 (m, 2H, CH_2-N), 2,59 (m, 4H, $(CH_2)_2$-N)-3,07 (m, 4H, $(CH_2)_2$N-Ar), 3,38 (s, 3H, CH_3O-OMM), 3,84 (s, 3H, CH_3O), 4,83 (s, 1H, OMM), 6,34 (t, 1H, CHOH-OMM), 6,83-6,99 (m, 5H, benceno + H_2), 7,24-7,40 (m, 7H, H_5 + H_6 + 5H benceno OMM), 7,69-7,80 (m, 2H, H_4 + H_7).

HPLC: t_r: 9,3 min

El siguiente paso es la hidrólisis en condiciones no racemizantes. Se disuelve cada uno de los diastereómeros en metanol (40 mL), se añade K_2CO_3, en exceso, y se mantienen a temperatura ambiente con agitación constante durante 5 horas. Se filtra el K_2CO_3, se elimina el disolvente, se añade agua y se hacen extracciones en cloroformo (3 x 50 mL). Se elimina el cloroformo a presión reducida, obteniéndose 172 mg (0.45 mmol) del enantiómero (R) y 97 mg (0.25 mmol) del enantiómero (S). Ambos enantiómeros presentan el mismo espectro de ^{1}H-RMN.

VN-2222: ^{1}H-RMN($CDCl_3$, 200 MHz)Γ(ppm): 2,09 (C, 2H, CHOH-CH_2), 2,6-2,9 (m, 6H, $(CH_2)_3N$), 3,1-3,3 (m, 4H, $(CH_2)_2$N-Ar), 3,86 (s, 3H, OCH_3), 5,35 (t, 1H, CHOH), 7,01-7,31 (m, 4H, benceno), 7,4 (m, 2H, H_5 + H_6), 7,44 (d, 1H, H_2), 7,78-7,789 (m, 2H, H_4 + H_7)
HPLC: t_r: 12 min.

Para determinar la pureza enantiomérica se derivatiza cada enantiómero con el cloruro del ácido (R)-(+)-α-metoxi-α-(trifluorometil)fenilacético. Se preparan dos viales con 5 mg (0.013 mmol) de cada enantiómero, cloroformo (2 mL), trietilamina (6 μL, 0.039 mmol) y 4-dimetilaminopiridina (2 mg, 0.016 mmol). Se obtienen dos disoluciones que se añaden sobre cada uno de los matraces que contienen el cloruro del ácido (R)-(+)-α-metoxi-α(trifluorometil)fenilacético obtenido a partir del aciclo correspondiente por los métodos descritos en la literatura. Se dejan reposar ambos matraces una hora, añadiendo 10 mL de cloroformo. Se lavan con: HCl diluido (10 mL x 3), Na_2CO_3 diluido (10 mL x 3), NaCl saturado (10 mL x 2), H_2O (10 mL x 2). Se elimina el cloroformo, obteniéndose en cada caso un aceite correspondiente a cada uno de los diastereómeros: (1R)-1-(benzo[b]tiofen-3-il)-3-[4-(2-metoxifenil)piperazin-1-il]propil-(2R)-3,3,3-trifluoro-2-metoxi-2-fenilacetato 4.2 mg (0.007 mmol) y (1S)-1-(benzo[b]tiofen-3-il)-3-[4-(2-metoxifenil)piperazin-1-il]propil-(2R)-3,3,3-trifluoro-2-metoxi-2-fenilacetato 4 mg (0.007 mmol).

(R)-VN-2222-(R)-MTPA:
1H-RMN($CDCl_3$,200MHz)δ(ppm): 2,10-2,48 (m, 4H, CHOH-CH_2 + CH_2-N), 2,52 (m, 4H, $(CH_2)_2$-N), 3,01 (m, 4H, $(CH_2)_2$-N-Ar), 3,47 (c, 3H, CH_3O-MTPA), 3,84(s, 3H, CH_3O), 6,49 (t, 1H, CHOH-MTPA), 6,77-7,01 (m, 4H, benceno), 7,15-7,37 (m, 8H, H_2+ H_5 + H_6 + 5H benceno MTPA), 7,73-7,82 (m, 2H, H_4 + H_7).
HPLC: t_r: 6,3 min.

(S)-VN-2222-(R)-MTPA:
^{1}H-RMN($CDCl_3$,200 MHz) δ(ppm): 2,10-2,48 (m, 4H, CHOH-CH_2 + CH_2-N), 2,52 (m, 4H, $(CH_2)_2$-N), 3,01 (m, 4H, $(CH_2)_2$-N-Ar), 3,35 (c, 3H, CH_3O-MTPA), 3,84 (s, 3H, CH_3O), 6,44 (t, 1H, CHOH-MTPA), 6,77-7,01 (m, 4H, benceno), 7,15-7,37 (m, 8H, H_2+H_5+H_6 + 5H benceno MTPA), 7,73-7,82 (m, 2H, H_4 + H_7).
HPLC: t_r:6,3 min.

DESCRIPCION DE LOS METODOS UTILIZADOS PARA LA VALORACIÓN DE LAS PROPIEDADES FARMACOLOGICAS

Ensayos de fijación a receptores $5HT_{1A}$

Para determinar la afinidad de los productos por los receptores $5\text{-}HT_{1A}$ se realizaron estudios de fijación utilizando como radioligando el agonista ^3H-Dipropilaminotetralina (DPAT) siguiendo la técnica descrita por Hoyer y col. (Eur. J. Pharmacol. 118, 13-23 1985).

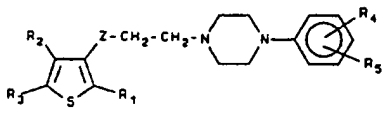
Se diseca la corteza frontal de la rata y se homogeneiza en Tris-HCl 50 mM pH 7,7 a 4°C. El homogenado resultante se centrifuga a 25.000 r.p.m. durante 15 min. y el pellet obtenido se vuelve a resuspender en Tris-HCl y a incubar a 37°C durante 10 min. La resuspensión resultante se vuelve a centrifugar y a resuspender en Tris-HCl conteniendo 4mM de $CaCl_2$. Para el ensayo de fijación, la mezcla de incubación contiene la suspensión de membranas, 3H-DPAT (1nM) y el desplazante frío. Para separar la fracción fijada a los receptores se realiza una filtración rápida.

Ensayos de fijación al transportador de 5-HT

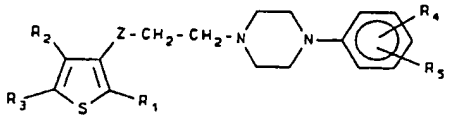
Se realiza la obtención de la fracción de membranas de la corteza frontal de la rata tal como se describió para la determinación de la unión a receptores $5\text{-}HT_{1A}$. La suspensión de membranas se incuba durante 60 min a 22°C con ^3H-paroxetina usándose como desplazante fluoxetina. Al final de la incubación se separa la fracción de membranas mediante filtración rápida. La técnica empleada es la que describen Marcusson y col. (J. Neurochemistry 44, 705-711, 1985).

Los resultados obtenidos en estos ensayos, para los productos de la presente invención, se representan en las tablas 1,2,3,4.

TABLA 1.- Derivados de tiofeno sustituidos en posición 3.



PRODUCTO	Z	R_1	R_2	R_3	R_4	R_5	IC50 (M) $5HT_{1A}$	IC50 (M) Transportador 5-HT
VN-2110 Ejemplo 6	C=O	H	H	H	2-Cl	H	$4x1^{-7}$	$> 10^{-5}$
VN-2112 Ejemplo 7	C=O	H	H	H	2-OCH_3	H	$3,2x10^{-8}$	$3x10^{-6}$
VN-2113 Ejemplo 8	C=O	H	H	H	3-CF_3	H	$7,8x10^{-7}$	$> 10^{-5}$
VN-2115 Ejemplo 9	C=O	H	H	H	4-Cl	H	$1,4x10^{-6}$	$4.4x10^{-7}$
VN-251N Ejemplo 3	C=O	CH_3	H	CH_3	2,3 -CH=CH-CH=CH-		$2,10^{-7}$	$7,4x10^{-7}$
VN-251H Ejemplo 10	C=O	CH_3	H	CH_3	2-OH	H	$1,5x10^{-8}$	$1,6x10^{-6}$
VN-2512 Ejemplo 11	C=O	CH_3	H	CH_3	2-OCH_3	H	$1,2x10^{-8}$	$2,7x10^{-6}$
VN-2122 Ejemplo 29	CHOH	H	H	H	2-OCH_3	H	$1x10^{-7}$	$7,7x10^{-7}$
VN-2125 Ejemplo 30	CHOH	H	H	H	4-Cl	H	$5,5x10^{-6}$	$4x10^{-7}$



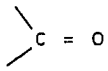
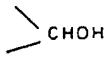
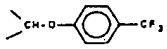
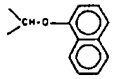
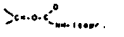
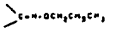
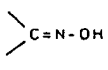
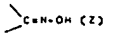
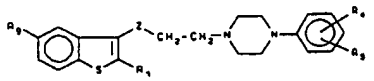
PRODUCTO	Z	R_1	R_2	R_3	R_4	R_5	IC50 (M) $5HT_{1A}$	IC50 (M) Transportador 5-HT
VN-2522 Ejemplo 32		H	H	H	2-Cl	H	$2,4x10^{-8}$	$2,3x10^{-7}$
VN-251F Ejemplo 12		H	H	H	2-OCH_3	H	$2,6x10^{-8}$	$1,5.x10^{-6}$
VN-2120 Ejemplo 28		H	H	H	2-Cl	H	$2,0x10^{-7}$	$1,5x10^{-6}$
VN-2132 Ejemplo 50		H	H	H	2-OCH_3	H	$5,1x10^{-7}$	$9,2x10^{-7}$
VN-2142 Ejemplo 49		H	H	H	2-OCH_3	H	$5,6x10^{-7}$	$3x10^{-7}$
VN-2552 Ejemplo 53		H	H	H	2-OCH_3	H	$2,7x10^{-7}$	$> 10^{-5}$
VN-218P2 Ejemplo 47		H	H	H	2-OCH_3		10^{-7}	$> 10^{-5}$
VN-218E2 Ejemplo 48		H	H	H	2-OCH_3	H	$6,3x10^{-8}$	$> 10^{-5}$
VN-2582A Ejemplo 40		CH_3	H	CH_3	2-OCH_3	H	1,9x10-7	10^{-5}
VN-2582B Ejemplo 41		CH_3	N	CH_3	2-OCH_3	H	$2,6x10^{-7}$	$>10^{-5}$
VN-252H Ejemplo 33		CH_3	H	CH_3	2-OH	H	$1,8x10^{-7}$	$5x10^{-5}$

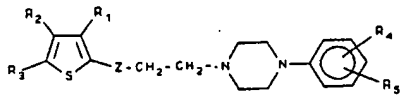
Tabla 2.- Derivados de benzotiofeno sustituido en posición 3

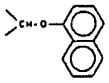
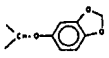
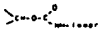


PRODUCTO	Z	R_1	R_3	R_4	R_5	IC50 (M) $5HT_{1A}$	IC50 (M) Transportador 5-HT
VN-2212 Ejemplo 4	C = O	H	H	2-OCH_2	H	$8,9x10^{-8}$	$2,1x10^{-7}$
VN-221H Ejemplo 5	C = O	H	H	2-OH	H	$2,2x10^{-7}$	$9,8x10^{-7}$
VN-8012 Ejemplo 20	C = O	H	H	2-OCH_3	H	$3,5x10^{-7}$	$4,6x10^{-7}$
VN-2222 Ejemplo 22	CHOH	H	H	2-OCH_3	H	$4x10^{-8}$	$4x10^{-8}$
VN-2225 Ejemplo 27	CHOH	H	H	4-Cl		10^{-5}	$1x10^{-7}$
VN-2282 Ejemplo 39	C=N-OH	H	H	2-OCH_3	H	$1,2x10^{-7}$	$1,9x10^{-7}$
VN-221F Ejemplo 2	C = O	H	H	2-OCH_3	4F		
VN-222F Ejemplo 25	CHOH	H	H	2-OCH_3	4F		
VN-222H Ejemplo 26	CHOH	H	H	2-OH	H	$3,6x10^{-8}$	$8x10^{-8}$
VN-8022 Ejemplo 23	CHOH	H	NO_2	2-OCH_3	H		
VN-8112 Ejemplo 21	C = O	H	NH_2	2-OCH_3	H	$5,6x10^{-8}$	$1,2x10^{-6}$

PRODUCTO	Z	R_1	R_3	R_4	R_5	IC50 (M)	
						$5HT_{1A}$	Transportador 5-HT
VN-8312 Ejemplo 1		H	CH_3	2-OCH_3	H	$1,4x10^{-7}$	$6,5x10^{-7}$
VN-8322 Ejemplo 24		H	CH_3	2-OCH_3	H		

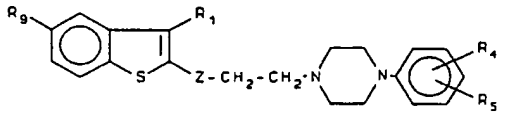
Tabla 3.- Derivados de tiofeno sustituidos en posición 2



PRODUCTO	Z	R_1	R_2	R3	R_4	R_5	IC50 (M) $5HT_{1A}$	IC50 (M) Transportador 5-HT
VN-2312 Ejemplo 13	C = O	H	H	CH_3	2-OCH_3	H	$3,5x10^{-8}$	$>10^{-5}$
VN-2412 Ejemplo 14	C = O	H	H	NO_2	2-OCH_3	H	$7x10^{-7}$	$>10^{-5}$
VN-211N Ejemplo 15	C = O	H	H	H	2,3 -CH=CH-CH=CH		$7x10^{-8}$	$1,6x10^{-6}$
VN-2022 Ejemplo 31	CHOH	H	H	H	2-OCH_3	H	$3,8x10^{-8}$	$2,5x10^{-6}$
VN-2322 Ejemplo 34	CHOH	H	H	CH_3	2-OCH_3		$7x10^{-8}$	$> 10^{-5}$
VN-2042 Ejemplo 51		H	H	H	2-OCH_3	H	$4,4x10^{-7}$	$> 10^{-5}$
VN-2172 Ejemplo 52		H	H	H	2-OCH_3	H	$1,1x10^{-7}$	$1,3x10^{-5}$
VN-2152 Ejemplo 54		H	H	H	2-OCH_3	H	$1,6x10^{-7}$	$1,4x10^{-6}$
VN-2182 Ejemplo 44	C = NOH	H	H	H	2-OCH_3	H	$1,3x10^{-8}$	$1,9x10^{-6}$
VN-2382A Ejemplo 42	C=N-OH(E)	CH_3	H	H	2-OCH_3	H	$1,5x10^{-7}$	10^{-5}
VN-2382B Ejemplo 43	C=N-OH(Z)	CH_3	H	H	2-OCH_3	H	$2,6x10^{-7}$	$1,3x10^{-7}$

PRODUCTO	Z	R_1	R_2	R_3	R_4	R_5	IC50 (M)	
							$5HT_{1A}$	Transportador 5-HT
VN-2712 Ejemplo 19		CH_3	H	H	2-OCH_3	H	$4,4x10^{-8}$	10^{-5}
VN-2722 Ejemplo 38		CH_3	H	H	2-OCH_3	H	$7x10^{-9}$	$1,9x10^{-6}$

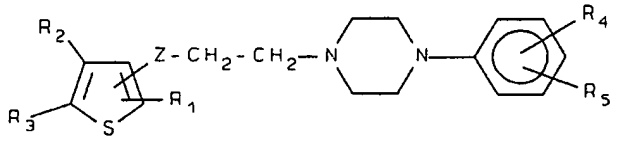
Tabla 1.- Derivados de benzotiofenos sustituidos en posición 2.



PRODUCTO	Z	R_1	R_9	R_4	R_5	IC50 (M) $5HT_{1A}$	IC50 (M) Transportador 5-HT
VN-7012 Ejemplo 17	>C = O	CH_3	H	2-OCH_3	H	$4x10^{-7}$	$2x10^{-6}$
VN-7112 Ejemplo 16	>C = O	CH_3	CH_3	2-OCH_3	H	$2,1x10^{-7}$	$3x10^{-7}$
VN-7022 Ejemplo 36	>CHOH	CH_3	H	2-OCH_3	H	$4,4x10^{-7}$	$8x10^{-7}$
VN-701H Ejemplo 18	>C = O	CH_3	H	2-OH	H	$5,6x10^{-7}$	10^{-5}
VN-7122 Ejemplo 35	>CHOH	CH_3	CH_3	2-OCH_3		$1,7x10^{-7}$	$2,4x10^{-7}$
VN-702H Ejemplo 37	>CHOH	CH_3	H	2-OH	H	$4x10^{-7}$	$1,1x10^{-7}$
VN-7082 Ejemplo 46	>C = NOH	CH_3	H	2-OCH_3	H	$7,6x10^{-7}$	$2x10^{-6}$
VN-7182 Ejemplo 45	>C = NOH	CH_3	CH_3	2-OCH_3	H	$8,7x10^{-7}$	$5,5x10^{-6}$

REIVINDICACIONES

1.- Compuestos derivados de tiofeno y benzotiofeno, sus sales, isómeros ópticos y polimorfos, de fórmula general (I)



(I)

donde:

Z es: -CO-, -CH(OR$_6$)- , -C(NOR$_7$)-;

R$_1$ es: H, alquilo C$_1$-C$_6$, halógeno, o -O-R$_{12}$;

R$_2$ y R$_3$, iguales o distintos, significan: H, alquilo C$_1$-C$_6$, halógeno, nitro o -O-R$_{12}$ o bien R$_2$ y R$_3$ juntos son: -CR$_8$=CR$_9$-CR$_{10}$=CR$_{11}$-;

R$_4$ y R$_5$ iguales o distintos, significan: H, alquilo C$_1$-C$_6$, halógeno, haloalquilo, -OR$_{12}$, nitro, -NR$_{13}$R$_{14}$, -COR$_{12}$, -CO$_2$R$_{12}$, -SO$_2$NR$_{13}$R$_{14}$, -SO$_2$R$_{12}$, -SR$_{12}$, ciano, -CONR$_{13}$R$_{14}$ o bien R$_4$ y R$_5$ juntos forman un anillo de benceno fusionado al anillo de fenilo; con las siguientes excepciones: [a] uno de ellos R$_4$ ó R$_5$ no puede ser: H, alquilo C$_1$-C$_6$, o halógeno cuando el otro (R$_5$ ó R$_4$) es H, y R$_1$, R$_2$ y R$_3$ significan hidrógeno, Z es -CO- y está unido a la posición 2 del anillo de tiofeno; y [b] R$_4$ ó R$_5$ no pueden ser ambos H o uno de ellos halógeno o alquilo C$_1$-C$_6$, cuando el otro es H y cuando Z es - CH(OH)- y está unido a la posición 2 del anillo de tiofeno;

R$_6$ es: H, alquilo C$_1$-C$_6$, -CO$_2$R$_{12}$, -C(O)NR$_{13}$R$_{14}$ naftilo ó fenilo opcionalmente sustituido por uno o más sustituyentes elegidos entre: H, haloalquilo C$_1$-C$_6$, alquilo C$_1$-C$_6$, halógeno, alcoxi C$_1$-C$_6$, metilendioxi, nitro y ciano;

R$_7$ es: H o alquilo C$_1$-C$_6$;

R_8, R_9, R_{10} y R_{11} son independientes entre sí y significa H, alquilo C_1-C_6, halógeno, -OR_{12}, nitro, ciano, -$NR_{13}R_{14}$, -COR_{12}, -CO_2R_{12}, -$SO_2NR_{13}R_{14}$, -SO_2R_{12}, -SR_{12},-$CONR_{13}R_{14}$;

R_{12} es H, alquilo C_1-C_6, o fenilo; y

R_{13} y R_{14} son independientes entre sí y significan H, alquilo C_1-C_6, o fenilo o bien R_{13} y R_{14} junto con el N al que están unidos forman un anillo de 5 ó 6 eslabones en el que opcionalmente puede haber un N, O o S;

o una sal o un solvato, o un isómero geométrico o un isómero óptico del mismo.

2.- Compuestos según la reivindicación 1, en que Z es -CO-:

1-(2,5-dimetiltiofen-3-il)-3-[4-(2-metoxifenil)piperazin-1-il]propan-1-ona;

1-(benzo[b]tiofen-3-il)-3-[4-(2-metoxifenil)piperazin-1-il]propan-1-ona;

1-(3,5-dimetilbenzo[b]tiofen-2-il)-3-[4-(2-metoxifenil)piperazin-1-il]propan-1-ona.

3.- Compuestos según la reivindicación 1, en que Z es -CH(OR_6)-:

1-(benzo[b]tiofen-3-il)-3-[4-(2-metoxifenil)piperazin-1-il]propan-1-ol;

1-(benzo[b]tiofen-3-il)-3-[4-(2-hidroxifenil)piperazin-1-il]propan-1-ol;

1-(2,5-dimetiltiofen-3-il)-3-[4-(2-metoxifenil)piperazin-1-il]propan-1-ol;

1-(3,5-dimetilbenzo[b]tiofen-2-il)-3-[4-(2-metoxifenil)pipera-zin-1-il]propan-1-ol;

1-(3-metilbenzo[b]tiofen-2-il)-3-[4-(2-hidroxifenil)piperazin-1-il]propan-1-ol;

3-[4-(2-metoxifenil)piperazin-1-il]-1-(tiofen-3-il)-1-(1-naftiloxi)propano.

4.- Compuestos según la reivindicación 1,en que Z es -C(NOR_7):

oxima de la 1-(benzo[b]tiofen-3-il)-3-[4-(2-metoxifenil)piperazin-1-il]propan-1-ona;

oxima de la 1-((3-metil)-tiofen-2-il)-3-[4-(2-metoxifenil)piperazin-1-il]propan-1-ona.

5.- Utilización de un compuesto según una de las reivindicaciones 1 a 4 para la obtención de una composición farmacéutica destinada al tratamiento de trastornos neurológicos.

6.- Utilización según la reivindicación 5, para la obtención de una composición farmacéutica destinada al tratamiento de la ansiedad y/o de la depresión.

7.- Composición farmacéutica comprendiendo un compuesto según una de las reivindicaciones 1 a 4, en una cantidad terapéuticamente activa para el tratamiento de la ansiedad y/o la depresión y una cantidad adecuada de un excipiente.

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No.
PCT/ ES 98/00191

A. CLASSIFICATION OF SUBJECT MATTER

IPC6 C07D 333/22, 333/56, 333/58, 333/42, A61K 31/495

According to International Patent Classification (IPC) or to both national classification and IPC

B. FIELDS SEARCHED

Minimum documentation searched (classification system followed by classification symbols)

IPC6 C07D, A61K

Documentation searched other than minimum documentation to the extent that such documents are included in the fields searched

Electronic data base consulted during the international search (name of data base and, where practicable, search terms used)

C. DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT

Category*	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
X	EP 596120 A (YOSHITOMI PHARMACEUTICAL INDUSTRIES LTD.) 11.05.1994 Claims 1,9. Claims 6,7 pages 17-18 cited in the application.	1-4 5,7 1,2
Y	US 2979507 (P.A.J. JANSSEN) 11.04.1961 Claims 1, column 2, lines 10-15 Cited in the application.	

[X] Further documents are listed in the continuation of Box C. [X] See patent family annex.

* Special categories of cited documents:

"A" document defining the general state of the art which is not considered to be of particular relevance

"E" earlier document but published on or after the international filing date

"L" document which may throw doubts on priority claim(s) or which is cited to establish the publication date of another citation or other special reason (as specified)

"O" document referring to an oral disclosure, use, exhibition or other means

"P" document published prior to the international filing date but later than the priority date claimed

"T" later document published after the international filing date or priority date and not in conflict with the application but cited to understand the principle or theory underlying the invention

"X" document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered novel or cannot be considered to involve an inventive step when the document is taken alone

"Y" document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered to involve an inventive step when the document is combined with one or more other such documents, such combination being obvious to a person skilled in the art

"&" document member of the same patent family

Date of the actual completion of the international search	Date of mailing of the international search report
16 October 1998 (16.10.98)	05 November 1998 (05.11.98)
Name and mailing address of the ISA/ S.P.T.O. Facsimile No.	Authorized officer Telephone No.

Form PCT/ISA/210 (second sheet) (July 1992)

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No.
PCT/ ES 98/00191

C (Continuation). DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT

Category*	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
Y	US 3002976 (P.A.J. JANSSEN) 03.10.1991 Claim 1 cited in the application.	1,3
A	GB 1096341 (R-Y. MAUVER NAY) 29.12.1967 Claim 1 cited in the application.	1,2
A	US 4515793 (WERBEL et al.) 07.05.1985 Table 3.	1-3
A	EP 574313 A (ADIR) 15.12.1993 Pages 19-21.	1,5

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

Information on patent family members

International Application No
PCT/ ES 98/00191

Patent document cited in search report	Publication date	Patent familiy member(s)	Publication date
EP 596120 A	11.05.1994	WO 9303025 A	18.02.1993
		US 5466691 A	14.11.1995
		JP 5194505 A	03.08.1993
		JP 5262759 A	12.10.1993
EP 574313 A	15.12.1993	FR 2692264 A	17.12.1993
		AU 4017893 A	16.12.1993
		CA 2098252 A	13.12.1993
		ZA 9304143 A	30.03.1994
		JP 6179670 A	28.06.1994
		NZ 247854 A	27.09.1994
		US 5464834 A	07.11.1995

INFORME DE BÚSQUEDA INTERNACIONAL

Solicitud internacional nº
PCT/ ES 98/00191

A. CLASIFICACIÓN DEL OBJETO DE LA SOLICITUD

CIP[6] C07D 333/22, 333/56, 333/58, 333/42, A61K 31/495
De acuerdo con la Clasificación Internacional de Patentes (CIP) o según la clasificación nacional y la CIP.

B. SECTORES COMPRENDIDOS POR LA BÚSQUEDA

Documentación mínima consultada (sistema de clasificación, seguido de los símbolos de clasificación)

CIP[6] C07D, A61K

Otra documentación consultada, además de la documentación mínima, en la medida en que tales documentos formen parte de los sectores comprendidos por la búsqueda

Bases de datos electrónicas consultadas durante la búsqueda internacional (nombre de la base de datos y, si es posible, términos de búsqueda utilizados)

C. DOCUMENTOS CONSIDERADOS RELEVANTES

Categoría*	Documentos citados, con indicación, si procede, de las partes relevantes	Relevante para las reivindicaciones nº
X	EP 596120 A (YOSHITOMI PHARMACEUTICAL INDUSTRIES LTD.) 11.05.1994 Reivindicaciones 1,9 Reivindicaciones 6,7 Págs. 17-18 Citada en la solicitud.	1-4 5,7
Y	US 2979507 (P.A.J. JANSSEN) 11.04.1961 Reivindicación 1, Columna 2, líneas 10-15 Citada en la solicitud.	1,2

☒ En la continuación del recuadro C se relacionan otros documentos ☒ Los documentos de familia de patentes se indican en el anexo

* Categorías especiales de documentos citados:

"A" documento que define el estado general de la técnica no considerado como particularmente relevante.

"E" solicitud de patente o patente anterior pero publicada en la fecha de presentación internacional o en fecha posterior.

"L" documento que puede plantear dudas sobre una reivindicación de prioridad o que se cita para determinar la fecha de publicación de otra cita o por una razón especial (como la indicada).

"O" documento que se refiere a una divulgación oral, a una utilización, a una exposición o a cualquier otro medio.

"P" documento publicado antes de la fecha de presentación internacional pero con posterioridad a la fecha de prioridad reivindicada.

"T" documento ulterior publicado con posterioridad a la fecha de presentación internacional o de prioridad que no pertenece al estado de la técnica pertinente pero que se cita por permitir la comprensión del principio o teoría que constituye la base de la invención.

"X" documento particularmente relevante; la invención reivindicada no puede considerarse nueva o que implique una actividad inventiva por referencia al documento aisladamente considerado.

"Y" documento particularmente relevante; la invención reivindicada no puede considerarse que implique una actividad inventiva cuando el documento se asocia a otro u otros documentos de la misma naturaleza, cuya combinación resulta evidente para un experto en la materia.

"&" documento que forma parte de la misma familia de patentes.

Fecha en que se ha concluido efectivamente la búsqueda internacional. 16 Octubre 1998 (16.10.1998)	Fecha de expedición del informe de búsqueda internacional 5 NOV 1998 (05. 11. 98)
Nombre y dirección postal de la Administración encargada de la búsqueda internacional O.E.P.M. C/Panamá 1, 28071 Madrid, España. nº de fax +34 91 3495304	Funcionario autorizado P. Fernández Fernández nº de teléfono + 34 91 3495352

INFORME DE BÚSQUED. INTERNACIONAL

Solicitud internaci l nº
PCT/ ES 98/00191

C (Continuación). DOCUMENTOS CONSIDERADOS RELEVANTES

Categoría *	Documentos citados, con indicación, si procede, de las partes relevantes	Relevante para las reivindicaciones nº
Y	US 3002976 (P.A.J. JANSSEN) 03.10.1991 Reivindicación 1 Citada en la solicitud.	1,3
A	GB 1096341 (R-Y. MAUVER NAY) 29.12.1967 Reivindicación 1 Citada en la solicitud.	1,2
A	US 4515793 (WERBEL et al.) 07.05.1985 Tabla 3.	1-3
A	EP 574313 A (ADIR) 15.12.1993 Páginas 19-21.	1,5

INFORME DE BÚSQUEDA INTERNACIONAL
Información relativa a miembros de familias de patentes

Solicitud internacional nº
PCT/ ES 98/00191

Documento de patente citado en el informe de búsqueda	Fecha de publicación	Miembro(s) de la familia de patentes	Fecha de publicación
EP 596120 A	11.05.1994	WO 9303025 A	18.02.1993
		US 5466691 A	14.11.1995
		JP 5194505 A	03.08.1993
		JP 5262759 A	12.10.1993
EP 574313 A	15.12.1993	FR 2692264 A	17.12.1993
		AU 4017893 A	16.12.1993
		CA 2098252 A	13.12.1993
		ZA 9304143 A	30.03.1994
		JP 6179670 A	28.06.1994
		NZ 247854 A	27.09.1994
		US 5464834 A	07.11.1995